

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1927-1928.

N° 2.

PROCÉDÉ RAPIDE DE DOSAGE LIMITE
des Alcaloïdes

DANS LES PRÉPARATIONS DU CODEX

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

Présentée et soutenue le Novembre 1927.

PAR

Roger DEBREUILLE

PHARMACIEN

JURY

MM. GORIS, Président,
DELÉPINE, Professeur,
MASCRE, Agrégé.

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE LUCIEN DECLUME

1927



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1927-1928.

N° 2.

PROCÉDÉ RAPIDE DE DOSAGE LIMITE
des Alcaloïdes
DANS LES PRÉPARATIONS DU CODEX

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

Présentée et soutenue le Novembre 1927.

PAR

Roger DEBREUILLE

PHARMACIEN

JURY

} MM. GORIS, Président,
DELÉPINE, Professeur,
MASCRE, Agrégé.

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE LUCIEN DECLUME

—
1927

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. RADAIS, Doyen, O. *,  I.

PERROT, Assesseur, O. *,  I.

G. DURSANT, Secrétaire, *,  I.



PROFESSEURS

MM. H. GAUTIER, O. *,  I.....	Chimie minérale.
RADAIS, O. *,  I.....	Cryptogamie et Microbiologie.
BÉHAL, Membre de l'Institut,	
C. *,  I.....	Chimie organique.
PERROT, O. *,  I.....	Histoire naturelle des Médicaments.
COUTIÈRE, *,  I.....	Zoologie.
GRIMBERT, *,  I.....	Chimie biologique.
LEBEAU, O. *,  I.....	Pharmacie chimique.
DELÉPINE, O. *,  I.....	Hydrologie et Hygiène.
GUERBET, *,  I.....	Toxicologie.
BOUGAULT, *,  I.....	Chimie analytique.
GORIS, *,  I.....	Pharmacie galénique.
GUÉRIN, *,  I.....	Botanique générale.
TASSILLY, *,  I.....	Physique.

Doyens honoraires : MM. GUIGNARD, C. *,  I. et H. GAUTIER, O. *,  I.

Professeurs honoraires : MM. MOUREU, G. O. *,  I. et A. VILLIERS *,  I.

CHARGÉS DE COURS

MM. MARC HONNORAT, *,  I....	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LUTZ, *,  I....	Cryptogamie.
DAMIENS, *,  I.....	Minéralogie.

AGREGÉS EN EXERCICE

MM. SOMMELET, *,  I.	MM. LUTZ. *,  I.	MM. DELABY.
DAMIENS, *,  I.	LAUNOY, *,  I.	PICON.  I.
MASCRÉ,  I.	HÉRISSEY, *,  I.	FABRE  A.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ, *,  I.....	Chimie générale.
COUSIN, *,  I.....	Chimie analytique.
SOUÈGES,  I.....	Micrographie.
LEROUX,  I.....	Physique.
DEVAL,  I.....	Microbiologie.
N.....	Travaux généraux de 4 ^e année.

Bibliothécaire en Chef : M. BEAULIEUX.  I.

A MES PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GORIS,
DIRECTEUR DE LA PHARMACIE CENTRALE DES HÔPITAUX
ET HOSPICES CIVILS,
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR.

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A MES AMIS.

INTRODUCTION.

Si l'on classait les préparations inscrites au Codex d'après leur valeur thérapeutique, on serait sans doute amené à mettre au premier rang toutes celles qui, contenant des alcaloïdes, sont douées d'une activité certaine.

Extraits d'opium, de noix vomique, d'ipéca ; teintures d'aconit, de belladone, pour ne citer que les plus importantes, constituent en effet une série de préparations journellement employées en pharmacie et dont l'action définie et constante en fait des médicaments de premier ordre. Mais, toutes ces préparations devant surtout leur activité et leur toxicité aux alcaloïdes qu'elles contiennent, de leur teneur en alcaloïdes dépendra la grandeur de leur action thérapeutique et l'on voit immédiatement l'intérêt qu'il y a pour le pharmacien à pouvoir contrôler cette teneur. Un extrait trop faible en alcaloïdes sera inactif alors que, trop riche, il pourra causer les accidents les plus graves.

Le Codex, qui, pour beaucoup de ces préparations, fixe un pourcentage en alcaloïdes, indique aussi des procédés de dosage. Malheureusement, si ces dosages ont le mérite d'être précis, ils sont à peu près impraticables par le pharmacien qui, recevant un pot d'extrait ou une bouteille de teinture, serait peut-être désireux d'en contrôler le

titre. Qu'ils se fassent par volumétrie ou par pesée, ils exigent toujours une prise d'essai assez forte ; ils nécessitent, soit des solutions titrées, souvent centinormales, difficiles à établir et à conserver, soit une balance de grande précision, et, dans tous les cas, de nombreux épaissements à l'éther ou au chloroforme ainsi que de longues manipulations, toujours assez délicates, demandant une certaine habitude pour donner des résultats satisfaisants.

Si donc, les procédés de dosage du Codex sont, à cause de leur grande précision, à recommander et même à imposer aux droguistes et fabricants de préparations pharmaceutiques opérant toujours sur de grosses quantités, il n'en est pas moins vrai qu'ils ne peuvent être couramment appliqués par la majorité des pharmaciens parce que trop longs, trop compliqués et aussi trop coûteux.

N'ayant pas à sa disposition d'autres moyens de contrôle que ceux du Codex, le pharmacien se contente donc d'apprécier la valeur des préparations qu'il reçoit toutes faites d'après leurs caractères généraux : aspect, couleur, saveur, odeur, qui, s'ils donnent une idée de la bonne ou mauvaise fabrication du produit, ne peuvent en aucune façon fixer sur sa valeur thérapeutique.

C'est avec l'espoir de combler cette lacune que nous avons essayé d'appliquer la méthode de « **dosage limite** » aux préparations alcaloïdiques. Cette méthode est évidemment moins précise que celle du Codex, mais elle est d'une si grande simplicité qu'elle permet de se rendre compte en quelques minutes, avec une approxima-

tion suffisante, de la teneur en alcaloïdes d'une préparation, et cela avec une très petite quantité du produit.

Nous nous sommes appliqués, avant tout, à établir pour chaque préparation l'essai garantissant *un minimum* d'alcaloïdes ; la méthode consiste à ajouter à une prise d'essai déterminée une certaine dose de réactif ; dose calculée pour ne précipiter qu'une quantité d'alcaloïdes un peu inférieure à celle que la prise d'essai devrait normalement contenir. Après filtration, si un nouveau précipité se forme par une seconde addition de réactif, l'essai sera positif. En répétant ainsi l'essai avec des doses croissantes ou décroissantes de réactif, on pourra se rendre compte, avec une approximation suffisante, de la teneur en alcaloïdes de la préparation.

Ce que nous proposons n'est donc pas à proprement parler un dosage, mais plutôt une méthode d'appréciation de la teneur en alcaloïdes d'une préparation.

Ayant choisi pour la précipitation des alcaloïdes l'iodomercurate de potassium, nous allons, avant d'exposer plus longuement notre méthode, étudier rapidement ce réactif de façon à donner une idée exacte de la façon dont il doit être employé.

Nous ne voudrions pas terminer cette introduction sans exprimer à notre maître, M. le Professeur GORIS, qui nous inspira le sujet de notre thèse, nos sentiments de vive gratitude pour l'accueil si bienveillant que nous avons toujours trouvé dans son laboratoire et pour les précieux conseils qu'il n'a cessé de nous prodiguer au cours de nos travaux. Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre sincère dévouement.

Nous remercions également M. DELÉPINE, professeur, et M. MASCRÉ, professeur agrégé, pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant d'être membres du jury de notre thèse.

PREMIÈRE PARTIE.

A. — L'iodomercurate de potassium réactif des alcaloïdes.

L'iodomercurate de potassium fut connu comme réactif des alcaloïdes le jour où WINCKLER (1), en 1830, ajoutant du sublimé à une solution de quinine contenant de l'iodure de potassium vit se former un précipité qu'il reconnut être un iodomercurate d'alcaloïde.

Plus tard, en 1858, Th. GROVES (2), poussant plus loin l'étude de ces iodomercurates d'alcaloïdes, applique l'analyse de ces précipités à la détermination de leurs poids moléculaires, mais jusqu'à cette époque, aucune formule de réactif n'avait encore été donnée.

En 1862, VALSER, en France et MAYER, en Amérique, après avoir étudié de plus près l'action de l'iodomercurate sur les alcaloïdes proposaient l'un et l'autre une formule.

(1) F. L. WINCKLER. — Ueber zwei eigenthümliche Verbindungen des Doppelchlorquecksilbers und Doppeljodquecksilbers mit salzsauren Chinin. *Repertorium für die Pharmacie*, von Buchner, **35**, 1830, p. 57.

(2) Th. GROVES. — On some compounds of iodide and bromide of Mercury with the alkaloids, *Journal of the Chemical Society*, **11**, 1858, p. 97.

VALSER, recherchant surtout la sensibilité de la réaction en vue de la *recherche* des alcaloïdes, indiquait un réactif préparé à partir du bi-iodure de mercure (10 grammes d'iodure de potassium sont dissous dans 100 grammes d'eau et mis en contact d'un excès de bi-iodure pendant quelque temps ; on filtre ensuite) (1).

MAYER, dans le but de *doser* les alcaloïdes, donne une formule composée de bichlorure de mercure et d'iodure de potassium. Cette formule donne un réactif moins sensible que le précédent mais présentant le grand avantage d'être plus stable et surtout plus facile à obtenir toujours identique à lui-même (Sublimé 2 gr.,71 ; iodure de potassium 10 gr. ; eau quantité suffisante pour 200 gr.) (2). On obtient ainsi une solution d'iodomercurate de potassium contenant un excès d'iodure de potassium, comme l'a montré TANRET en établissant la formule d'après les poids des sels employés (3).

Ce réactif fut présenté par MAYER en août 1862 devant l'*American Pharmaceutical Association* ; il constitue une solution titrée d'iodomercurate de potassium, permettant non seulement la recherche, mais aussi le dosage des alcaloïdes. La méthode préconisée par MAYER pour le dosage consistait à ajouter, à la solution d'alcaloïde, un excès de réactif et à doser cet excès au moyen d'une solution décimale d'azotate d'argent, en présence de chromate de potassium comme indicateur.

1 cm³ de réactif correspondait à 4 cm³ d'azotate d'argent $\frac{N}{10}$

La quantité de réactif de MAYER ayant agi était ainsi

(1) A. VALSER. — Etude sur la recherche, les caractères distinctifs et le dosage des alcaloïdes naturels. *Thèse Pharm.*, Paris, 1862, p. 11.

(2) F. MAYER. — Assay of Alkaloids pure and in preparations, *American Journal of Pharmacy*, 35, 1863, p. 20-29.

(3) M. TANRET. — Etude sur les réactifs à base d'iodomercurate de potassium et d'iodure ioduré de potassium, *Journ. Pharm. et Chim.* (5^e sér.), 28, 1893, p. 435.

déterminée par différence, et, connaissant les coefficients de précipitation, c'est-à-dire la quantité d'alcaloïde précipitée par centimètre cube de réactif, on calculait facilement la quantité d'alcaloïde correspondante.

Coefficients de précipitation indiqués par Mayer (1).

Aconitine.	0,0267	Atropine...	0,0145	Morphine..	0,0200
Quinine...	0,0108	Cinchonine.	0,0102	Quinidine.	0,0120
Strychnine.....	0,0167	Brucine....	0,0233		

Bien que moindre que celle du réactif de VALSER, parceque contenant un léger excès d'iodure de potassium dans lequel les précipités sont solubles, la sensibilité du réactif de MAYER reste encore très grande et largement suffisante pour la plupart des essais que nous nous sommes proposés d'établir.

Sensibilité du réactif de Mayer indiquée par l'auteur (2).

Morphine....	1/ 2.500	Strychnine. .	1/150.000
Narcotine....	1/ 60.000	Atropine....	1/ 7.000
Quinine.	1/125.000	Quinidine....	1/ 50.000
Brucine.....	1/50.000		
Conine.....	1/ 8.000		
Cinchonine.....	1/75.000		

C'est donc cette formule de MAYER que nous avons adoptée pour nos essais (Solution neutre d'iodomercure de potassium du Codex 1908, page 851).

J. LEFEBVRE (3), étudia également ce réactif et indique que, lorsqu'il s'agit d'une simple recherche d'alcaloïdes,

(1) MAYER. — *Loc. cit.*, p. 21.

(2) MAYER. — *Loc. cit.*, p. 22.

(3) J. LEFEBVRE. — Etude historique et critique des principaux réactifs généraux d'alcaloïdes, *Thèse Doct., Un. Pharm.*, Paris, 1912, p. 31.

le réactif doit être versé goutte à goutte dans la solution alcaloïdique jusqu'à obtention d'un précipité, ou d'un louche, suivant la quantité de matière en présence : l'opération effectuée en sens inverse donnerait de mauvais résultats parceque, le précipité se dissolvant au fur et à mesure de sa formation dans l'excès de réactif, on serait entraîné à employer une quantité trop élevée de liqueur alcaloïdique.

Plusieurs techniques peuvent être employées pour le dosage. Nous avons vu que MAYER précipite les alcaloïdes par une quantité connue de réactif et titre l'excès de celui-ci.

Mais on opère, le plus souvent, de la façon suivante. A la solution à doser, on ajoute le réactif par additions successives de petites quantités jusqu'à précipitation complète des alcaloïdes. Le point délicat consiste précisément dans l'appréciation du terme de la réaction. On peut pour cela, filtrer la solution après chaque nouvelle addition de réactif et ajouter au filtrat une nouvelle quantité de celui-ci jusqu'à ce que cette addition ne donne plus de précipité.

On peut, inversement, prélever une goutte du liquide clair surnageant le précipité et le mettre en contact avec une goutte de solution neuve d'alcaloïde. Dès que le réactif précipitant se trouvera en excès dans le filtrat, on observera la formation d'un précipité au contact de la solution alcaloïdique.

Il est important de retenir que, quelle que soit la technique employée, il faut l'appliquer *toujours dans des conditions absolument identiques* si l'on veut avoir des résultats comparables. Plusieurs facteurs interviennent en effet qui peuvent modifier la précipitation ; ce sont la dilution, la réaction de la liqueur, la présence de substances étrangères.

a) *La Dilution*. — Nous avons pu remarquer, — nous le verrons par la suite —, que le degré de dilution de la solution alcaloïdique a une grosse influence. Plus la dilution est grande, plus la quantité de réactif précipitant nécessaire est élevée.

Cette influence avait été signalée déjà par DRAGENDORFF (1) qui conseillait de déterminer le titre du réactif par un essai préalable sur une solution connue d'alcaloïde, au lieu de s'en rapporter aux coefficients théoriques indiqués par MAYER.

De même OGIER (2) recommande de se servir, pour déterminer le titre du réactif, d'une solution connue de l'alcaloïde à doser, de concentration à peu près identique à celle de la liqueur à analyser, et de pratiquer le titrage du réactif et le dosage dans des conditions exactement comparables.

C'est, sans aucun doute, par la différence de dilution qu'il faut expliquer l'anomalie suivante que nous avons eu l'occasion de constater : Soit une liqueur alcaloïdique additionnée d'une certaine quantité de réactif de MAYER ; le filtrat précipite encore par addition d'une nouvelle quantité de réactif et on peut donc conclure que celui-ci a été employé en quantité insuffisante. Cependant, une goutte du même filtrat, au contact d'une goutte de solution témoin d'alcaloïde, donne un précipité : ce qui indiquerait au contraire que l'on a ajouté un excès de réactif. C'est que la liqueur alcaloïdique complexe à titrer est plus diluée que la solution témoin.

On voit donc, ici, combien il est important d'opérer toujours exactement dans les mêmes conditions.

(1) DRAGENDORFF. — *Manuel de Toxicologie*, 2^e éd. française, publiée par L. Gautier, Paris, F. Savy, édit., 1886, p. 168.

(2) OGIER. — *Traité de Chimie toxicologique*, Paris, Doin, édit., 1889, p. 520.

b) *La réaction du milieu.* — La nature du milieu dans lequel se fait la précipitation peut, de son côté influencer énormément la précipitation des alcaloïdes par l'iodomercurate de potassium. D'après MAYER cette précipitation s'effectue également bien dans une liqueur neutre, alcaline ou acide ; mais si cela est vrai, il y a lieu de ne pas oublier qu'en milieu alcalin on précipite les sels ammoniacaux (Réactif de NESSLER) et qu'en milieu acide on précipite les glucosides, les albuminoïdes, les peptones, caséines et quantité d'autres substances (1) (Réactif de TANRET). Dans le cas où l'on se propose de faire seulement une recherche d'alcaloïdes, il est donc nécessaire d'opérer en milieu neutre. Pour un dosage il suffit d'opérer toujours dans les mêmes conditions mais nous verrons que dans le cas qui nous intéresse, un milieu légèrement acide offre souvent de grands avantages et qu'il est même quelquefois absolument indispensable pour la bonne réussite de l'essai (Gouttes amères de Baumé, par exemple).

c) *Substances étrangères.* — Il est enfin des cas où la précipitation peut être complètement empêchée ; c'est ce qui arrive lorsqu'on opère, par exemple, en présence d'ammoniaque, d'alcool, d'acide acétique, d'éther, etc. La solution ne doit contenir ni sulfure, ni cyanure qui auraient pour effet de décomposer le réactif avant sa combinaison avec l'alcaloïde.

En plus de ces corps qui empêchent complètement la réaction, il y a lieu de ne pas oublier, ainsi que l'avait également remarqué DRAGENDORFF (2) qu'il en est beaucoup d'autres qui peuvent modifier la précipitation. Certaines anomalies de précipitation que nous avons observées au

(1) TANRET. — *Loc. cit.*, p. 490-499.

(2) DRAGENDORFF. — *Loc. cit.*, p. 168.

cours de nos essais ne peuvent être dues qu'à la présence dans le milieu de substances de ce genre. Ces anomalies de précipitation n'ont du reste que peu d'importance pour les essais que nous avons établis puisque ceux-ci s'adressent à des préparations du Codex, c'est-à-dire préparées toujours dans les mêmes conditions et contenant par conséquent sensiblement les mêmes substances.

Préparation de la solution d'iodomercurate de potassium (Réactif de Mayer).

Le réactif de MAYER est une solution d'iodomercurate de potassium en solution neutre (Solution aqueuse d'iode double de mercure et de potassium).

Préparation du réactif non dilué (Codex 1908, page 851).

« Dans une fiole jaugée de 200 cm³, faites dissoudre 10 grammes d'iodure de potassium et 2 gr.,71 de bichlorure de mercure dans 100 grammes environ d'eau distillée. Lorsque la solution sera effectuée, compléter avec de l'eau distillée le volume de 200 cm³. Agiter. Filtrer. »

Pour les extraits de quinquina qui contiennent une forte dose d'alcaloïdes, nous employons le réactif préparé selon la formule ci-dessus indiquée. Pour les autres préparations qui ne contiennent souvent qu'une faible dose d'alcaloïdes et dans le but d'augmenter la sensibilité nous nous servons de réactif dilué au dixième.

Préparation du réactif dilué au dixième.

Réactif du Codex.....	100 cm ³
Eau distillée.....	900 —

B. — Méthode de dosage limite.

Connaissant maintenant les avantages et les inconvénients de l'iodomercurate de potassium comme réactif précipitant des alcaloïdes, il devient facile d'appliquer aux préparations du Codex la méthode de dosage limite. Cette méthode fut déjà proposée en 1907 par M. DULIÈRE, en Belgique, pour la détermination rapide de la teneur en alcaloïdes de l'extrait fluide de Quinquina (1).

Le principe du dosage limite garantissant, comme dans le cas qui nous occupe, une teneur minimum en alcaloïdes, consiste toujours à ajouter à la solution alcaloïdique une quantité de réactif un peu inférieure à celle qui serait nécessaire pour précipiter la totalité des alcaloïdes qu'elle doit normalement contenir. Après filtration, si la dose normale d'alcaloïde est réellement présente, on obtiendra encore un précipité, ou au moins un louche, par une nouvelle addition de réactif. L'essai reposant sur la formation ou la non formation de ce précipité, il importe d'obtenir, après la première addition de réactif, un filtrat aussi clair que possible. Les nombreux essais que nous avons faits ont montré qu'un milieu légèrement acide favorisait toujours la filtration. Nous employons donc pour dissoudre les extraits une solution d'acide chlorhydrique à 1 cm³ 0/0, présentant en outre l'avantage de faciliter la dissolution des alcaloïdes.

Pour les teintures, on évapore au bain-marie jusqu'à consistance d'extrait mou, de façon à chasser l'alcool, on reprend ensuite par l'eau chlorhydrique comme s'il s'agissait d'un extrait.

En opérant ainsi, il suffit, pour obtenir un filtrat clair après la première addition de réactif, de repasser sur le

(1) W. DULIÈRE. — Dosage rapide de l'extrait fluide de quinquina. *Annales de Pharmacie*, de Ranwez, Louvain, 13, 1907, p. 51 et 52.

filtre les premières parties du liquide qui s'écoulent. Il ne reste plus ensuite qu'à ajouter deux ou trois dixièmes de centimètre cube de réactif non dilué, ou un demi à un centimètre cube de réactif dilué, selon les cas, et à observer s'il se forme un nouveau précipité. La quantité d'alcaloïdes restant alors en solution pouvant être très faible, il y a lieu de prendre certaines précautions, pour qu'un précipité, même léger, ou simplement un louche ne passent pas inaperçus. Le mieux est d'ajouter le réactif dans le filtrat de façon à ce qu'il tombe le long des parois du tube ; il arrive ainsi doucement en contact avec la solution et, soit qu'il reste à la surface, soit qu'il tombe au fond, il sera facile en agitant avec précaution de voir s'il se forme un précipité ou un louche. Il est très important également de toujours observer le tube *à quelque distance d'un fond noir et à contre-jour* ; des précipités, ou des louches, pourtant très nets dans ces conditions pourraient passer inaperçus en opérant autrement.

Coefficients de précipitation. — Leur détermination et leur emploi.

Pour établir les dosages limites, il était nécessaire de déterminer tout d'abord la quantité d'alcaloïdes précipitée par chaque centimètre cube de réactif ; c'est cette quantité, *variable pour chaque alcaloïde et selon les conditions où s'effectue l'essai* qui représente le *coefficient moyen de précipitation*. On le détermine en ajoutant le réactif par petites quantités à une solution contenant une dose connue d'alcaloïde ; on filtre après chaque addition de réactif et l'on note le nombre de centimètres cubes nécessaire pour que le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition. A ce moment, on a donc ajouté un léger excès de réactif, un demi centimètre cube, un quart ou moins selon les cas. On prendra comme dose limite la moyenne entre

deux additions successives de réactif : l'une donnant un filtrat qui précipite encore par une nouvelle quantité de réactif, l'autre donnant un filtrat qui ne précipite plus. Si par exemple, la prise contient x gr. d'alcaloïdes et qu'après une addition de 9 cm^3 de réactif, le filtrat donne encore un précipité par une nouvelle quantité de réactif, alors qu'avec 10 cm^3 il n'en donne plus ; le coefficient moyen de précipitation sera $\frac{X}{9,5}$. Pour plus de précision, il est bon d'ajouter dans certains cas, un demi centimètre cube de réactif à la fois. Quand on emploie le réactif Codex (non dilué), on ajoute un ou deux dixièmes de centimètre cube seulement à la fois. L'erreur dans la détermination du coefficient se trouve ainsi réduite au minimum.

Pour augmenter encore la précision, tous les essais faits par nous, et indiqués par la suite, ont été exécutés sur des prises d'essai différentes mais, dans la pratique, on peut se contenter d'une seule prise et opérer par filtrations successives comme il vient d'être dit.

Les dosages des préparations nous ayant servi à établir les coefficients de précipitation ont toujours été faits par la méthode indiquée au Codex, la teneur en alcaloïdes indiquée par nous étant la moyenne de plusieurs dosages.

L'étude générale du réactif nous ayant montré que la précipitation des alcaloïdes pouvait être influencée par de nombreux facteurs, il était à prévoir que le coefficient de précipitation serait variable selon les préparations. Nous avons pu constater en effet, que le coefficient trouvé pour un alcaloïde en solution pure était souvent différent de celui obtenu en opérant sur un extrait ou une teinture contenant pourtant le même alcaloïde. Pour une même préparation, le coefficient pourra aussi varier selon le mode opératoire suivi dans le dosage et il sera en général un peu plus élevé si l'on opère sur une prise d'essai plus forte ou contenant une plus grande quantité d'alcaloïdes.

Nous avons donc été conduits à déterminer pour chaque préparation un coefficient moyen de précipitation des alcaloïdes qu'elle contient, mais on ne saurait trop insister sur le fait que ces coefficients, établis *dans des conditions bien déterminées*, ne peuvent être valables qu'en opérant *d'une façon rigoureusement identique*. Nos essais garantissant un minimum d'alcaloïdes doivent donc, pour donner des résultats satisfaisants être exécutés comme il est dit, et *sans modifier ni le poids des prises d'essai, ni le mode opératoire indiqués*. Ils permettent pour la plupart des préparations le dosage approximatif des alcaloïdes ; si l'essai garantissant un minimum est négatif, on recommencera en ajoutant une quantité moindre de réactif ; s'il est positif, au contraire, on le répétera avec des doses croissantes de réactif jusqu'à obtention d'un filtrat qui ne précipite plus par une nouvelle addition. Il suffira alors de multiplier le nombre de centimètres cubes de réactif employés par le coefficient de précipitation que nous indiquons pour obtenir avec une approximation satisfaisante la quantité d'alcaloïdes contenue dans la prise d'essai. Comme, en général, la fin de la précipitation peut être appréciée avec une approximation d'environ un quart de centimètre cube lorsque l'on opère avec le réactif dilué. l'erreur pour un coefficient moyen de 0,00150, par exemple, sera d'environ 0,000375 pour la prise d'essai.

Comme nous l'avons déjà dit, notre but n'étant pas de donner un dosage, un seul essai pour chaque préparation nous a paru vraiment important : c'est celui qui garantit *une teneur minimum en alcaloïdes* et c'est lui seul que nous indiquons, mais il est évident qu'un simple calcul permettra également au pharmacien de réaliser, s'il le juge utile, l'essai déterminant le maximum d'alcaloïdes, de même qu'il pourra s'il le veut, faire un titrage approximatif.

Lorsque le Codex fixe un pourcentage en alcaloïdes, ce

chiffre a été pris comme minimum. Dans les autres cas nous avons fixé une teneur minimum d'après les conclusions de la « Conférence pour l'unification de la formule des médicaments héroïques » ou autres travaux faits à ce sujet. Le chiffre adopté est celui qui nous a paru devoir correspondre le mieux à un produit de bonne qualité. Dans tous les cas nous avons admis une tolérance allant jusqu'à dix pour cent suivant les préparations.

Pour rendre, en outre, les essais proposés plus facilement réalisables, les doses de réactif à ajouter ne sont jamais inférieures à un demi centimètre cube.

DEUXIÈME PARTIE.

Application de la méthode aux préparations alcaloïdiques du Codex.

Préparations de Strychnées.

Avant d'opérer directement sur ces préparations nous avons fait d'abord divers essais sur des solutions pures de strychnine et de brucine.

Essais sur une solution contenant 0 gr.,50 $\frac{0}{10}$ de sulfate de strychnine avec le réactif Codex (non dilué).

10 cm³ de solution + 2 cm³ de réactif Codex : le filtrat précipite abondamment par une nouvelle addition de réactif.

10 cm³ de solution + 2 cm³,1 de réactif : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

10 cm³ de solution + 2 cm³,2 de réactif : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

On peut donc admettre que 2 cm³,15 de réactif Codex sont nécessaires pour précipiter 0.gr.,05 de sulfate de strychnine, en solution aqueuse, de façon à obtenir un filtrat qui ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

Le coefficient moyen du sulfate de strychnine en solution aqueuse et *dans les conditions indiquées* se trouve donc être de :

$$C = \frac{0,05}{2,15} = 0,0232$$

Une solution aqueuse contenant 0 gr.,05 de sulfate de strychnine, pour un volume d'environ 10 cm³ et à laquelle on ajoute 2 cm³,1 de réactif donnera donc, par filtration, une liqueur qui précipitera par une nouvelle addition de réactif, mais si l'on ajoute 2 cm³,2 on obtiendra un filtrat qui ne précipitera plus immédiatement.

D'après ce qui précède, on voit en effet que :

2 cm³,1 de réactif précipitent $0,0232 \times 2,1 = 0$ gr.,04872 de sulfate
de strychnine.

et que 2 cm³,2 précipitent $0,0232 \times 2,2 = 0$ gr.,05104 de sulfate
de strychnine.

La strychnine : C²¹H²²N²O² ayant pour poids moléculaire 334 et le sulfate de strychnine (C²¹H²²N²O²)²SO⁴H² + 5H²O : 856.

1 gr. de sulfate de strychnine = $\frac{334 \times 2}{856} = 0$ gr.,7804 de
strychnine.

0 gr.,05 de sulfate de strychnine contiennent 0 gr.,03902 de strychnine et 0 gr.,0232 de sulfate de strychnine contiennent 0 gr.,018105 de strychnine.

Le coefficient exprimé en strychnine est donc de 0,0181 ; c'est-à-dire qu'un centimètre cube de réactif précipite, dans les conditions indiquées, 0 gr.,0181 de strychnine (base).

**Essais sur une solution contenant 0 gr.,50 $\frac{0}{0}$
de sulfate de brucine, avec le réactif Codex.**

Alors qu'en opérant sur la solution de sulfate de strychnine, il était facile, après addition de réactif,

d'obtenir un filtrat clair, dans le cas du sulfate de brucine il est impossible, même après plusieurs passages sur le filtre, d'obtenir une solution limpide ; un louche important subsistant toujours. Mais nous avons remarqué qu'en acidifiant légèrement par l'acide chlorhydrique le filtrat redevenait clair, et que l'on pouvait ainsi se débarrasser des louches. Nous avons donc fait notre solution de sulfate de brucine dans de l'eau chlorhydrique à 1 cm³ 0/0 :

10 cm³ de la solution + 2 cm³ de réactif Codex donnent un filtrat qui précipite par une nouvelle addition de réactif.

10 cm³ de la solution + 2 cm³,1 de réactif : le filtrat donne un très léger louche par une nouvelle addition de réactif.

10 cm³ de la solution + 2 cm³,2 de réactif : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

Le louche étant très faible lorsque l'on opère avec 2 cm³,1, nous admettons que cette quantité de réactif est nécessaire pour obtenir un filtrat qui ne précipite plus par une nouvelle addition.

Le coefficient moyen du sulfate de brucine est donc dans ces conditions de :

$$C = \frac{0,05}{2,1} = 0,0238$$

La brucine C²³H²⁶N²O⁴ ayant pour poids moléculaire 394, le sulfate de brucine (C²³H²⁶N²O⁴)²SO⁴H² + 7 H²O ayant pour poids moléculaire 1012 :

1 gr. de sulfate de brucine contient $\frac{788}{1012} = 0$ gr.,7786 de brucine.

0 gr.,05 de sulfate de brucine contiennent 0 gr.,0389 de brucine et 0 gr.,0238 de sulfate de brucine contiennent 0 gr.,0185 de brucine.

Le coefficient de précipitation exprimé en brucine est donc de 0,0185 ; c'est-à-dire qu'un centimètre cube de réactif précipite dans les conditions indiquées : 0 gr.,0185 de brucine (base).

Essais faits sur une solution contenant 0 gr.,50 $\frac{0}{10}$ de sulfate de strychnine, avec le réactif dilué au dixième.

5 cm³ de la solution + 10 cm³,5 de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

5 cm³ de la solution + 11 cm³ de réactif dilué : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

Le coefficient de précipitation du sulfate de strychnine est dans ces conditions de :

$$C = \frac{0,025}{10,75} = 0,00232$$

soit, en strychnine : $0,00232 \times 0,7804 = 0,00181$.

Essais sur une solution contenant 0 gr.,50 $\frac{0}{10}$ de sulfate de brucine (solution chlorhydrique à 1 $\frac{0}{10}$) avec le réactif dilué.

5 cm³ de la solution + 10 cm³,5 de réactif : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

5 cm³ de la solution + 11 cm³ de réactif : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

Comme dans le cas du sulfate de strychnine on peut donc admettre que 10 cm³,75 de réactif sont nécessaires pour obtenir un filtrat qui ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

Le coefficient du sulfate de brucine est donc dans ce cas de :

$$C = \frac{0,025}{10,75} = 0,00232$$

soit en brucine : $0,00232 \times 0,7786 = 0,00180$.

Le fait d'employer le réactif dilué au lieu du réactif normal ne semble donc pas modifier sensiblement les résultats.

Influence de la dilution sur la précipitation.

a) Essais sur une solution contenant 0 gr.,50 $\frac{0}{0}$ de sulfate de strychnine.

5 cm³ de cette solution, soit 0 gr.,025 de sulfate de strychnine exigent 11 cm³ de réactif dilué pour donner un filtrat qui ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

b) Essais sur une solution contenant 0 gr.,05 $\frac{0}{0}$ de sulfate de strychnine.

5 cm³ de cette solution, soit 0 gr.,0025 de sulfate de strychnine exigent 1 cm³,1 de réactif dilué pour donner un filtrat qui ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

5 cm³ de la même solution additionnés de 20 cm³ d'eau auxquels on ajoute 1 cm³,1 de réactif dilué, donnent un filtrat qui ne précipite plus.

Pour une solution pure de sulfate de strychnine, la dilution ne semble donc pas modifier les résultats, ce qui est normal étant donné la grande sensibilité du réactif pour cet alcaloïde. Nous verrons qu'il n'en est plus de même lorsque l'on opère sur une solution impure d'alcaloïde : cas de l'extrait et de la teinture de noix vomique par exemple.

EXTRAIT DE NOIX VOMIQUE.

On opère sur 0 gr.,10 d'extrait de noix vomique, pesés très exactement, que l'on dissout dans 5 cm³ ou 10 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ $\frac{0}{0}$. On ajoute le réactif dilué et après quelques instants de contact on filtre ; c'est sur ce filtrat clair que l'on observe la précipitation ou la non précipitation par une nouvelle addition de réactif. (On se base toujours sur la formation d'un précipité immédiat, sans tenir compte des louches qui peuvent se produire avec le temps et qui pourraient être dûs à la mise en liberté d'iode provenant de l'excès de réactif).

1. Essais faits sur un extrait dosé par la méthode du Codex et contenant 19 gr.,40 d'alcaloïdes $\frac{0}{10}$.

0 gr.,10 d'extrait + 10 cm³ eau chlorhydrique + 11 cm³ de réactif dilué : le filtrat précipite.

0 gr.,10 d'extrait + 10 cm³ eau chlorhydrique + 11 cm³,5 de réactif dilué : le filtrat donne un très léger louche.

0 gr.,10 d'extrait + 10 cm³ eau chlorhydrique + 12 cm³ de réactif dilué : le filtrat ne précipite plus, par une nouvelle addition de réactif.

On peut donc admettre que 11 cm³,5 de réactif, sont nécessaires pour obtenir un filtrat qui ne précipite plus par une nouvelle addition,

0,10 d'extrait contenant 0 gr.,0194 d'alcaloïdes, le coefficient de précipitation est de : $\frac{0,0194}{11,5} = 0,00168$.

2. Essais faits sur un extrait contenant 17 gr.,80 d'alcaloïdes $\frac{0}{10}$.

0 gr.,10 d'extrait + 10 cm³ eau chlorhydrique + 10 cm³ de réactif dilué : le filtrat précipite.

0 gr.,10 d'extrait + 10 cm³ eau chlorhydrique + 10 cm³,5 de réactif dilué : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

0 gr.,10 de cet extrait contenant 0 gr.,0178 d'alcaloïdes, le coefficient de précipitation est de $\frac{0,0178}{10,25} = 0,00173$.

Les résultats ont été trouvés semblables en employant 5 cm³ d'eau chlorhydrique au lieu de 10 cm³.

Le coefficient moyen de précipitation des alcaloïdes de l'extrait de noix vomique peut donc être considéré, dans ces conditions, comme voisin de 0,00170.

Essai de détermination de la teneur en alcaloïdes approximative d'un extrait de noix vomique.

0 gr.,10 de l'extrait + 5 cm³ eau chlorhydrique + 8 cm³ de réactif dilué : Le filtrat précipite.

0 gr.,10 de l'extrait + 5 cm³ eau chlorhydrique + 8 cm³,5 de réactif dilué : Le filtrat donne un léger précipité.

0 gr.,10 de l'extrait + 5 cm³ eau chlorhydrique + 9 cm³ de réactif dilué : Le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

Il faut donc ajouter sensiblement 8 cm³,75 de réactif pour précipiter les alcaloïdes contenus dans 0 gr.,10 de cet extrait de façon que le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif. En multipliant par le coefficient moyen déterminé précédemment sur les autres extraits, et en opérant dans des conditions identiques, on trouve que la teneur en alcaloïdes de ces 0 gr.,10 d'extrait est de $8,75 \times 0,00170 = 0 \text{ gr.},014875$, soit une teneur en alcaloïdes de 14 gr.,875 ‰.

Or la teneur en alcaloïdes de cet extrait déterminée par la méthode du Codex a été trouvée égale à 14 gr.,79 ‰.

Le coefficient moyen de 0,00170, donnant de bons résultats, a donc été pris comme base pour établir l'essai garantissant un minimum d'alcaloïdes dans l'extrait de noix vomique.

Essai proposé garantissant une teneur minimum en alcaloïdes d'environ 16 gr. ‰ dans l'extrait de noix vomique (Titre fixé par le Codex).

Dissoudre 0 gr.,10 d'extrait de noix vomique dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ ‰. Ajouter 9 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

(9 cm³ de réactif dilué précipitant dans les conditions où l'on opère environ : 0 gr.,0153 d'alcaloïdes ; l'essai sera positif pour tout extrait contenant plus de 15 gr.,30 d'alcaloïdes ‰).

TEINTURE DE NOIX VOMIQUE.

Les précipités d'iodomercurate d'alcaloïdes étant, comme nous l'avons vu, solubles dans l'alcool, on évapore tout d'abord la teinture au bain-marie. Quand tout l'alcool est chassé et que le résidu prend une consistance sirupeuse, on le délaye dans l'eau chlorhydrique et on opère comme dans le cas des extraits.

Essais faits sur une teinture contenant 2 gr.,55 d'alcaloïdes $\frac{0}{100}$.

2 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique + 3 cm³,5 de réactif dilué:
le filtrat donne un léger précipité par une nouvelle addition.

2 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique + 4 cm³ de réactif dilué:
le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

2 gr. de cette teinture contenant 0 gr.,0051 d'alcaloïdes,
le coefficient de précipitation est de $\frac{0,0051}{3,75} = 0,00136$.

Essais sur une teinture contenant 2 gr.,31 d'alcaloïdes $\frac{0}{100}$.

2 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique + 3 cm³ de réactif dilué:
le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

2 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique + 3 cm³,5 de réactif dilué:
le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

2 gr. de cette teinture contenant 0 gr.,00462 d'alcaloïdes,
le coefficient de précipitation est de $\frac{0,00462}{3,25} = 0,00142$.

Essais sur une teinture contenant 3 gr.,03 d'alcaloïdes $\frac{0}{100}$.

2 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique + 4 cm³ de réactif dilué:
le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

2 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique + 4 cm³,5 de réactif dilué:
le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

2 gr. de cette teinture contenant 0 gr.,00606 d'alcaloïdes, le coefficient de précipitation est de $\frac{0,00606}{4,25} = 0,00142$.

Nous voyons qu'en opérant sur la teinture de noix vomique on trouve, dans ces conditions, un coefficient moyen de précipitation voisin de 0,00140 alors que, lorsque l'on faisait les essais sur l'extrait, on trouvait 0,00170.

Etonné de trouver une différence aussi grande, et sûr qu'il ne pouvait s'agir d'une erreur de dosage puisque deux de ces teintures avaient été préparées avec les extraits qui avaient servi à trouver le coefficient de 0,00170, deux séries d'expériences ont été faites pour essayer d'expliquer ces résultats différents.

Essais montrant que la dissolution de l'extrait de noix vomique dans l'alcool, puis l'évaporation de cet alcool au bain-marie n'ont aucune influence sur la précipitation.

0 gr.,10 de l'extrait contenant 14 gr.,79 d'alcaloïdes % sont dissous dans 10 cm³ d'alcool à 70°. Après évaporation de l'alcool au bain-marie, on reprend par 5 cm³ eau chlorhydrique et l'on ajoute 9 cm³ de réactif dilué. Le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif. Le résultat est donc le même que dans le cas où l'on opère sur l'extrait (coefficient : 0,00169).

Un autre essai a été fait en opérant sur 6 gr.,41 de la teinture préparée avec cet extrait. En évaporant cette dose contenant 0 gr.,10 d'extrait et en opérant comme précédemment, nous avons obtenu le même résultat (coefficient : 0,00169).

Essai montrant l'influence de la dilution.

On a pris 0 gr.,03125 de l'extrait contenant 14 gr.,79 d'alcaloïdes % ; cette dose étant la même que celle contenue dans 2 gr. de teinture.

Après dissolution dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique, on obtient, après addition de 3 cm³ de réactif dilué, un filtrat qui précipite par une nouvelle quantité de réactif ; mais si l'on ajoute 3 cm³,5 de réactif le filtrat ne précipite plus.

Le résultat est ainsi le même que lorsque l'on opère sur 2 gr. de la teinture préparée avec cet extrait.

Un autre essai a été fait avec cet extrait, montrant également l'influence de la dilution.

0 gr.,10 de l'extrait dissous dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique additionnés de 9 cm³ de réactif donnent un filtrat qui ne précipite plus par une nouvelle quantité de réactif ; mais si l'on prend seulement 0 gr.,01 de l'extrait dissous dans 5 cm³ eau chlorhydrique et que l'on ajoute 0 cm³,9 de réactif, on obtiendra un filtrat qui précipite.

La dilution a donc une influence bien nette ; plus elle est grande, plus il faudra, proportionnellement, ajouter de réactif pour obtenir un filtrat qui ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif ; c'est-à-dire que plus la prise d'essai sera faible, plus le coefficient sera trouvé également faible.

Ces différentes remarques nous ont conduit à opérer, dans le cas de la teinture de noix vomique, sur une prise d'essai un peu plus forte et nous avons recommencé tous les essais en prenant 5 gr. de teinture au lieu de 2 gr.

Essais sur une teinture contenant 3 gr.,03 d'alcaloïdes $\frac{0}{100}$.

5 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique + 8 cm³,5 de réactif dilué :
le filtrat donne un léger précipité par une nouvelle addition de réactif.

5 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique + 9 cm³ de réactif dilué :
le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

5 gr. de cette teinture contenant 0 gr.,01515 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,01515}{8,75} = 0,00173$.

Essais sur une teinture contenant 2 gr.,55 d'alcaloïdes $\frac{0}{100}$

5 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique + 7 cm³ de réactif dilué :
le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

5 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique + 7 cm³,5 de réactif dilué :
le filtrat donne un très léger louche par une nouvelle addition.

5 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique + 8 cm³ de réactif dilué:
le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

5 gr. de teinture contenant 0 gr.,01275 d'alcaloïdes, le
coefficient est de $= \frac{0,01275}{7,5} = 0,00170$.

**Essais sur une teinture contenant 2 gr.,31
d'alcaloïdes $\frac{0}{100}$.**

5 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique + 6 cm³,5 de réactif dilué:
le filtrat donne un léger précipité par une nouvelle addition
de réactif.

5 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique + 7 cm³ de réactif dilué:
le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

5 gr. de teinture contenant 0 gr.,01155 d'alcaloïdes, le
coefficient est de $= \frac{0,01155}{6,75} = 0,00171$.

On voit que, dans ces conditions, le coefficient trouvé
est le même que celui obtenu en opérant sur l'extrait de
noix vomique.

C'est donc d'après ces derniers résultats, et en prenant
comme base le coefficient moyen de 0,00170 que nous
avons établi l'essai limite, garantissant un minimum
d'alcaloïdes dans la teinture de noix vomique.

**Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes
d'environ 2 gr.,50 $\frac{0}{100}$ dans la teinture de noix vomique**
(titre fixé par le Codex).

*Evaporer au bain-marie 5 gr. de teinture, dissoudre
le résidu dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ % et
ajouter 7 cm³ de réactif dilué. Agiter. Après quelques
instants de contact. filtrer. Le filtrat doit précipiter
par une nouvelle addition de réactif.*

(7 cm³ de réactif précipitant dans les conditions où l'on
opère environ 0,0119 d'alcaloïdes, l'essai sera positif

pour une teinture contenant plus de 2 gr.,38 d'alcaloides pour mille).

GOUTTES AMÈRES DE BAUMÉ.

Essais faits sur des gouttes amères titrant 3 gr.,40 $\frac{0}{100}$.

a) Prise d'essai 2 gr. de gouttes amères :

2 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique + 5 cm³ de réactif dilué :
le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

2 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique + 5 cm³,5 de réactif dilué :
le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

2 gr. de gouttes contenant 0 gr.,0068 d'alcaloides, le coefficient est de $= \frac{0,0068}{5,25} = 0,00129$.

b) Prise d'essai 5 gr. de gouttes amères :

Ayant voulu répéter l'essai avec une prise d'essai de 5 gr., il nous a été impossible d'obtenir un filtrat clair, les 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 $\frac{0}{100}$ n'étant pas suffisants pour neutraliser le carbonate de potassium contenu. Il faut, dans ce cas particulier, employer de l'eau contenant 2 cm³ d'acide pour cent. (L'essai fait sur 2 gr. est également impossible si l'on emploie 5 cm³ d'eau distillée au lieu de 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 $\frac{0}{100}$).

5 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique à 2 $\frac{0}{100}$ + 11 cm³ de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

5 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique à 2 $\frac{0}{100}$ + 11 cm³,5 de réactif dilué : le filtrat donne un louche très faible par une nouvelle addition.

5 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique + 12 cm³ de réactif dilué : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

5 gr. de gouttes contenant 0 gr.,017 d'alcaloides, le coefficient est de $= \frac{0,017}{11,5} = 0,00148$.

Essai fait sur des gouttes amères titrant 4 gr., 13 $\frac{0}{100}$.

5 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique à 2 $\frac{0}{100}$ + 13 cm³ de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

5 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique à 2 $\frac{0}{100}$ + 14 cm³ de réactif dilué : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

5 gr. de gouttes amères contenant 9 gr., 02065 d'alcaloïdes, le coefficient est de $= \frac{0,02065}{13,5} = 0,00152$.

L'essai limite peut donc être établi d'après les résultats obtenus ci-dessus en prenant comme base le coefficient moyen de 0,00150.

Le Codex ne fixe pas de titre pour cette préparation, pourtant plus active que la teinture de noix vomique. D'après les travaux de L. LACHAISE (1), la teneur à adopter serait de 2 gr., 50 $\frac{0}{100}$ en strychnine ; or, comme, d'après le même auteur, la strychnine représente environ 60 à 70 $\frac{0}{100}$ des alcaloïdes totaux, il semble qu'une bonne préparation doive contenir au moins 4 gr. $\frac{0}{100}$ d'alcaloïdes. C'est cette dose que nous avons prise comme teneur minimum.

Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 4 gr. $\frac{0}{100}$ dans les gouttes amères de Baumé.

Evaporer 5 gr. de gouttes amères de Baumé et dissoudre le résidu dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 2 cm³ $\frac{0}{100}$. Ajouter 12 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

(12 cm³ de réactif précipitant dans les conditions où l'on opère, environ 0 gr., 018 d'alcaloïdes, l'essai sera positif pour des gouttes contenant plus de 3 gr., 60 d'alcaloïdes pour mille).

(1) L. LACHAISE. — Sur les méthodes de dosage des alcaloïdes dans les préparations de Strychnées. *Thèse Doct. Pharm.*, Paris, 1927, p. 42 et 60.

Préparations de Quinquina.

Avant d'opérer sur les préparations de quinquina, nous avons fait quelques essais sur des solutions de sels purs de quinine, de cinchonine, de quinidine et de cinchonidine.

Essais sur une solution chlorhydrique à 1 % contenant 0 gr.,50 de bromhydrate basique de quinine.

10 cm³ de solution + 4 cm³,1 de réactif non dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

10 cm³ de solution + 4 cm³,3 de réactif non dilué : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

Le poids moléculaire de bromhydrate de quinine $C^{20}H^{24}N^2O^2$, BrH + H²O étant 423 et celui de la quinine $C^{20}H^{24}N^2O^2$, 324, 1 gr. de bromhydrate contient $\frac{324}{423} = 0$ gr.,766 de quinine, 10 cm³ de la solution contiennent donc : 0 gr.,05 de bromhydrate soit 0 gr.,0383 de quinine.

Le coefficient exprimé en quinine est donc :

$$\frac{0,0383}{4,2} = 0,0091.$$

Essais sur une solution chlorhydrique à 1 % contenant 0 gr.,50 de sulfate neutre de quinine.

10 cm³ de solution + 3 cm³,2 de réactif non dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

10 cm³ de solution + 3 cm³,4 de réactif non dilué : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

Le poids moléculaire du sulfate neutre de quinine $C^{20}H^{24}N^2O^2$, SO⁴H² + 7 H²O étant de 548, et celui de la quinine $C^{20}H^{24}N^2O^2$, 324, 1 gr. de sulfate contient $\frac{324}{548} = 0$ gr.,591 de quinine ; 10 cm³ de la solution con-

tiennent donc 0 gr.,05 de sulfate de quinine, soit 0 gr.,0295 de quinine.

Le coefficient exprimé en quinine est donc de :

$$\frac{0,0295}{3,3} = 0,0089.$$

Essais sur une solution chlorhydrique à 1 ‰ contenant 1 gr. ‰ de cinchonine.

5 cm³ de solution + 3 cm³,8 de réactif non dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

5 cm³ de solution + 4 cm³ de réactif non dilué : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

5 cm³ de la solution contenant 0 gr.,05 de cinchonine, le coefficient est de $\frac{0,05}{3,9} = 0,0128$.

Essais sur une solution chlorhydrique à 1 ‰, contenant 0 gr.,50 ‰ de cinchonidine.

5 cm³ de solution + 2 cm³,7 de réactif non dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

5 cm³ de solution + 2 cm³,9 de réactif non dilué : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

5 cm³ de cette solution contenant 0 gr.,025 de cinchonidine, le coefficient est de $\frac{0,025}{2,8} = 0,0089$.

Essais sur une solution chlorhydrique à 1 ‰ contenant 0 gr.,50 ‰ de quinidine.

5 cm³ de solution + 2 cm³,2 de réactif non dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

5 cm³ de solution + 2 cm³,4 de réactif non dilué : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

5 cm³ de cette solution contenant 0 gr.,025 de quinidine, le coefficient est de $\frac{0,025}{2,3} = 0,0108$.

On voit que les coefficients sont assez différents pour les divers alcaloïdes du quinquina. Le coefficient de précipitation de la cinchonine est plus élevé que celui de la quinine, ce qui n'est pas surprenant puisque la sensibilité du réactif est plus grande pour la quinine (1/125.000) que pour la cinchonine (1/75.000) et pourtant MAYER indiquait comme coefficients valables pour sa méthode : 0,0108 pour la quinine et 0,0102 pour la cinchonine.

Il est évident que le coefficient obtenu en opérant sur les préparations de quinquina est une moyenne entre les coefficients des divers alcaloïdes contenus dans ces produits. Nous l'avons toujours trouvé très voisin de 0,0110 et c'est d'après ce chiffre que nous avons établis les essais limites des divers extraits de quinquina.

Les extraits de quinquina contenant une forte proportion d'alcaloïdes, tous les essais ont été faits avec le *réactif Codex non dilué*.

EXTRAIT FLUIDE DE QUINQUINA.

Nos essais ont d'abord porté sur deux extraits de titres différents sur lesquels nous avons appliqué la méthode indiquée par DULIÈRE (1) en utilisant le coefficient de 0.0125 donné par cet auteur.

1. Extrait n° 1.

- 1 gr. d'extrait + 4 cm³ eau + 6 cm³ de réactif non dilué: le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.
- 1 gr. d'extrait + 4 cm³ eau + 6 cm³,3 de réactif non dilué: le filtrat donne un léger précipité par une nouvelle addition.
- 1 gr. d'extrait + 4 cm³ eau + 6 cm³,4 de réactif non dilué: le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

On peut donc admettre que 6 cm³,35 de réactif sont nécessaires pour obtenir un filtrat qui ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

(1) W. DULIÈRE. — *Loc. cit.*, p. 51.

Cette quantité correspond à $6,35 \times 0,0125 = 0\text{gr.},0793$.
Soit une teneur en alcaloïdes de $7\text{ gr.},93\text{ ‰}$.

2. **Extrait n° 2.**

- 1 gr. d'extrait + 4 cm³ eau + 7 cm³,5 de réactif non dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.
- 1 gr. d'extrait + 4 cm³ eau + 7 cm³,6 de réactif non dilué : le filtrat donne un louche imperceptible.
- 1 gr. d'extrait + 4 cm³ eau + 7 cm³,7 de réactif non dilué : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

Quantité nécessaire pour obtenir un filtrat qui ne précipite plus : 7 cm³,6.

Cette dose correspond à $7,6 \times 0,0125 = 0,095$ d'alcaloïdes.

Soit une teneur en alcaloïdes de $9\text{ gr.},50\text{ ‰}$.

Ces deux extraits dosés par la méthode du Codex titraient respectivement $6\text{ gr.},64\text{ ‰}$ et $8\text{ gr.},40\text{ ‰}$.

Les chiffres obtenus par la méthode de DULIÈRE sont donc un peu supérieurs à la réalité. Mais si l'on compare la différence en alcaloïdes des deux extraits, on voit qu'elle est sensiblement égale dans les deux cas :

Par la méthode DULIÈRE : $9,50 - 7,93 = 1\text{ gr.},57$

Par la méthode Codex : $8,40 - 6,64 = 1\text{ gr.},76$

La méthode de DULIÈRE donnerait donc des résultats sensiblement exacts si le coefficient proposé était un peu plus faible.

Pour l'extrait n° 1, contenant $6\text{ gr.},64$ d'alcaloïdes ‰, nous trouvons en effet un coefficient de $\frac{0,0664}{6,35} = 0,0104$
et pour l'extrait n° 2 contenant $8\text{ gr.},40\text{ ‰}$ nous trouvons

$$\frac{0,084}{7,6} = 0,0110$$

Soit un coefficient moyen de 0,0107.

**Essais sur un extrait contenant 4 gr.,25
d'alcaloïdes $\frac{0}{10}$.**

1 gr. d'extrait + 5 cm³ eau distillée + 3 cm³,7 de réactif : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

1 gr. d'extrait + 5 cm³ eau distillée + 3 cm³,8 de réactif : le filtrat donne un louche imperceptible.

1 gr. d'extrait + 5 cm³ eau distillée + 3 cm³,9 de réactif : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

1 gr. de cet extrait contenant 0,0425 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,0425}{3,8} = 0,0112$.

En opérant avec 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 $\frac{0}{10}$, on obtient les mêmes résultats.

Le coefficient indiqué par DULIÈRE donnant des résultats trop élevés, nous avons établi l'essai limite en prenant comme base le coefficient moyen, trouvé par nous, égal à 0,0110.

**Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes
d'environ 3 gr ,50 $\frac{0}{10}$ dans l'extrait fluide de quinquina**
(Titre fixé par le Codex supplément 1920).

Prendre 1 gr. d'extrait, le délayer dans 5 cm³ d'eau distillée ou chlorhydrique à 1 $\frac{0}{10}$, ajouter 3 cm³ de réactif non dilué, agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

(3 cm³ de réactif précipitant dans les conditions où l'on opère environ 0,033 d'alcaloïdes, l'essai sera positif pour un extrait contenant plus de 3 gr.,30 d'alcaloïdes pour cent).

EXTRAIT MOU DE QUINQUINA ROUGE.

On opère comme dans le cas de l'extrait fluide de quinquina avec le *réactif non dilué*. On peut également

employer pour dissoudre cet extrait soit de l'eau distillée, soit de l'eau chlorhydrique à 1 0/0.

**Essais sur un extrait contenant 7 gr.,30
d'alcaloïdes 0/0.**

1 gr. d'extrait + 5 cm³ eau distillée + 6 cm³,8 de réactif: le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

1 gr. d'extrait + 5 cm³ eau distillée + 7 cm³ de réactif: le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

1 gr. d'extrait contenant 0 gr.,073 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,073}{6,9} = 0,0105$.

**Essais sur un extrait contenant 6 gr.,50
d'alcaloïdes 0/0.**

1 gr. d'extrait + 5 cm³ eau distillée + 5 cm³,9 de réactif: le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

1 gr. d'extrait + 5 cm³ eau distillée + 6 cm³ de réactif: le filtrat donne un louche à peine sensible par une nouvelle addition de réactif.

1 gr. d'extrait + 5 cm³ eau distillée + 6 cm³,1 de réactif: le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

1 gr. de cet extrait contenant 0 gr.,065 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,065}{6} = 0,0108$.

L'essai limite a été établi en prenant comme base le coefficient moyen trouvé pour les préparations de quinquina: 0,0110.

Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 6 gr. 0/0 dans l'extrait mou de quinquina rouge (titre fixé par le Codex).

Prendre un gramme d'extrait, le dissoudre dans 5 cm³ d'eau distillée ou 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 0/0 et ajouter 5 cm³ de réactif non dilué. Agiter. Après quelques instants de contact filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

(5 cm³ de réactif précipitant dans ces conditions environ 0 gr.,055 d'alcaloïdes, l'essai sera positif pour un extrait contenant plus de 5 gr.,50 d'alcaloïdes pour cent).

EXTRAIT SEC DE QUINQUINA JAUNE.

Des essais ont été faits avec une prise d'essai de 0 gr.,50 en opérant successivement avec 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 %, puis avec 5 cm³ d'eau distillée. La dissolution de l'extrait est plus facile dans l'eau chlorhydrique et les résultats trouvés dans ce cas sont un peu supérieurs à ceux obtenus avec l'eau distillée, ce qui indique que la dissolution des alcaloïdes doit être plus complète.

Pour rendre la dissolution de l'extrait plus aisée, nous opérons finalement sur 0,50 d'extrait en solution dans 10 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 %. Comme pour les autres extraits de quinquina, on emploie le réactif Codex.

Essais sur un extrait contenant 13 gr.,30 d'alcaloïdes %.

0 gr.,50 d'extrait + 10 cm³ eau chlorhydrique + 5 cm³,8 de réactif:
le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

0 gr.,50 d'extrait + 10 cm³ eau chlorhydrique + 5 cm³,9 de réactif:
le filtrat ne donne qu'un léger louche imperceptible par une nouvelle addition de réactif.

0 gr.,50 d'extrait + 10 cm³ eau chlorhydrique + 6 cm³ de réactif:
le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

0 gr.,50 d'extrait contenant 0 gr.,0665 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,0665}{5,9} = 0,0112$.

Essais sur un extrait contenant 11 gr.,20 d'alcaloïdes %.

0 gr.,50 d'extrait + 10 cm³ eau chlorhydrique + 5 cm³,1 de réactif:
le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

0 gr.,50 d'extrait + 10 cm³ eau chlorhydrique + 5 cm³,3 de réactif:
le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

0 gr.,50 de cet extrait contenant 0 gr.,056 d'alcaloïdes,
le coefficient est de $\frac{0,056}{5,2} = 0,0107$.

L'essai limite a donc été établi d'après les essais
ci-dessus en prenant comme base le coefficient moyen
de 0,0110.

**Essai proposé garantissant une teneur minimum en
alcaloïdes d'environ 12 % dans l'extrait sec de
quinquina jaune** (titre fixé par le Codex, supplément 1920).

*Prendre 0 gr.,50 d'extrait, le dissoudre dans 10 cm³
eau chlorhydrique à 1 %. Ajouter 5 cm³ de réactif non
dilué ; agiter. Après quelques instants de contact,
filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle
addition de réactif.*

(5 cm³ de réactif précipitant, dans ces conditions, envi-
ron 0,055 d'alcaloïdes, l'essai sera positif pour un extrait
contenant plus de 11 gr. d'alcaloïdes pour cent).

TEINTURE DE QUINQUINA.

Pour l'essai de la teinture de quinquina, de même que
pour le sirop, qui contiennent une quantité d'alcaloïdes
relativement faible, on opère avec le *réactif dilué*.

Les essais sont faits sur 3 gr. de teinture évaporés au
bain-marie pour chasser l'alcool, et repris par 5 cm³ d'eau
chlorhydrique à 1 %.

**Essais sur une teinture contenant 0 gr.,535
d'alcaloïdes %.**

3 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique + 14 cm³ réactif dilué :
le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

3 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique + 14 cm³,5 de réactif :
le filtrat donne un léger précipité par une nouvelle addition.

3 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique + 15 cm³ réactif : le
filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

3 gr. de teinture contenant 0 gr.,01605 d'alcaloïdes, le
coefficient est de $\frac{0,01605}{14,75} = 0,00108$.

**Essais sur une teinture contenant 0 gr.,46
d'alcaloïdes ‰.**

3 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique + 12 cm³ réactif dilué :
le filtrat donne un léger précipité par une nouvelle addition
de réactif.

3 gr. évaporés + 5 cm³ eau chlorhydrique + 13 cm³ réactif : le
filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

3 gr. de cette teinture contenant 0 gr.,138 d'alcaloïdes,
le coefficient est de $\frac{0,0138}{12,5} = 0,00110$.

Le Codex ne fixe pas de titre pour cette préparation. Etant faite au cinquième, avec de la poudre dont le titre ne doit pas être inférieur à 5 gr. ‰, la teinture de quinquina pourrait contenir 1 gr. ‰, d'alcaloïdes ; mais il faudrait pour cela que la totalité des alcaloïdes contenus dans la poudre passe en solution dans l'alcool. Or, d'après les travaux de ROBERT (1) faits à ce sujet, la teinture, dans le cas du Quinquina *Succirubra*, ne renferme qu'environ 50 ‰ des alcaloïdes contenus dans la poudre. Selon Mlle G. BAREL (2) qui étudia également la question, cette proportion serait de 70,90 ‰.

Une teinture de qualité moyenne devra donc contenir au minimum environ 0 gr.,50 d'alcaloïdes ‰. C'est ce

(1) ROBERT. — Incompatibilités des préparations de Quinquina. *Thèse Doct. en Pharm.*, Montpellier, 1903, p. 81.

(2) G. BAREL. — De la préparation par percolation de quelques extraits et teintures de la Pharmacopée Française. *Thèse Doct. Un. Pharm.*, Paris, 1925, p. 51.

titre que nous avons admis pour établir l'essai limite en prenant comme base le coefficient 0,0110.

Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 0,50 % dans la teinture de quinquina.

Evaporer au bain-marie 3 gr. de teinture et reprendre le résidu par 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1⁰/0. Ajouter 13 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

(13 cm³ de réactif précipitant dans ces conditions environ 0 gr.,0143 d'alcaloïdes, l'essai sera positif pour une teinture contenant plus de 0 gr.,47 d'alcaloïdes %).

SIROP DE QUINQUINA.

Le sirop de quinquina contient suffisamment d'alcaloïdes pour permettre l'établissement d'un essai limite, mais on est gêné par la présence du sucre et il y a lieu de diluer avec de l'eau de façon à obtenir une solution pouvant filtrer facilement.

Essai sur un sirop de quinquina contenant 0 gr.,26 d'alcaloïdes %.

5 gr. de sirop + 15 cm³ d'eau distillée + 10 cm³ de réactif dilué : le filtrat donne un louche très net par une nouvelle addition de réactif.

5 gr. de sirop + 15 cm³ d'eau distillée + 11 cm³ de réactif : le filtrat ne donne qu'un louche imperceptible par une nouvelle addition.

5 gr. de sirop + 15 cm³ d'eau distillée + 12 cm³ de réactif : le filtrat ne donne plus de louche par une nouvelle addition de réactif.

5 gr. de sirop contenant 0 gr.,013 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,013}{11} = 0,00118$.

Essais sur un sirop de quinquina contenant 0 gr.,20 d'alcaloïdes $\frac{0}{10}$.

5 gr. de sirop + 15 cm³ d'eau distillée + 7 cm³ de réactif dilué : le filtrat donne un louche très net par une nouvelle addition de réactif.

5 gr. de sirop + 15 cm³ d'eau distillée + 8 cm³ de réactif : le filtrat ne donne qu'un louche à peine sensible par une nouvelle addition de réactif.

5 gr. de sirop + 15 cm³ eau distillé + 9 cm³ de réactif : le filtrat ne donne plus de louche par une nouvelle addition de réactif.

5 gr. de sirop contenant 0 gr.,010 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,010}{8} = 0,00125$.

Le Codex ne fixe pas le titre du sirop de quinquina ; mais, d'après J. ROBERT (1), on peut admettre qu'il passe dans le sirop de 50 à 89 $\frac{0}{10}$ des alcaloïdes contenus dans le quinquina employé. Selon Mlle BAREL (2) cette proportion est de 58,63 $\frac{0}{10}$.

100 gr. de poudre contenant environ 5 gr. d'alcaloïdes servant à faire 1525 gr. de sirop, on voit qu'une teneur d'environ 0 gr.,20 $\frac{0}{10}$ peut être prise comme minimum pour un sirop de qualité moyenne.

L'essai limite a été établi en prenant comme base le coefficient de 0,00120, la précipitation semblant être gênée par la présence du sirop.

Essai proposé garantissant une teneur minimum en alcaloïdes d'environ 0 gr.,20 $\frac{0}{10}$ dans le sirop de quinquina.

Prendre 5 gr. de sirop, ajouter 15 cm³ d'eau distillée et 8 cm³ de réactif dilué. Agiter et filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

(8 cm³ de réactif précipitant dans ces conditions environ 0 gr.,0096 d'alcaloïdes, l'essai sera positif pour un sirop contenant plus de 0,192 $\frac{0}{10}$ d'alcaloïdes.

(1) J. ROBERT. — *Loc. cit.*, p. 72.

(2) G. BAREL. — *Loc. cit.*, p. 52.

Préparations d'Ipéca.

Essais sur une solution d'émétine.

Ayant fait tout d'abord un essai sur une solution chlorhydrique à 1 % contenant 0 gr.,01 d'émétine pour 10 cm³, nous avons obtenus les résultats suivants :

10 cm³ de cette solution + 5 cm³ de réactif dilué : le filtrat précipite.

10 cm³ de cette solution + 6 cm³ de réactif. Le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

Coefficient de précipitation $\frac{0,01}{5,5} = 0,00181$.

EXTRAIT D'IPÉCA.

Les essais ont été faits sur l'extrait d'ipéca en opérant sur une prise d'essai de 0 gr.,20 avec le réactif dilué.

Essais sur un extrait dosé par la méthode du Codex et contenant 10 gr.,33 d'alcaloïdes %.

0 gr.,20 d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 % + 14 cm³ de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

0 gr.,20 d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 14 cm³,5 de réactif : le filtrat donne un louche à peine sensible par une nouvelle addition.

0 gr.,20 d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 15 cm³ de réactif : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

0 gr.,20 de cet extrait contenant 0 gr.,02066 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,02066}{14,5} = 0,00142$.

**Essais sur un extrait d'ipéca contenant 9 gr.,36
d'alcaloïdes $\frac{0}{10}$.**

0 gr.,20 d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 12 cm³ de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

0 gr.,20 d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 13 cm³ de réactif : le filtrat ne donne qu'un louche à peine visible par une nouvelle addition.

0 gr.,20 d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 14 cm³ de réactif : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

0 gr.,20 d'extrait contenant 0 gr.,01872 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,01872}{13} = 0,00144$.

Essais sur un extrait contenant 8 gr.,60 d'alcaloïdes $\frac{0}{10}$.

0 gr.,20 d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 11 cm³ de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

0 gr.,20 d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 12 cm³ de réactif : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

0 gr.,20 de cet extrait contenant 0 gr.,0172 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,0172}{11,5} = 0,00149$.

Le coefficient trouvé dans le cas de l'extrait d'ipéca est donc sensiblement inférieur à celui obtenu en opérant sur la solution pure d'émétine.

Le Codex ne fixe pas de titre pour cette préparation pourtant importante.

D'après les travaux de RANÇON (1), la teneur moyenne en alcaloïdes de l'extrait d'ipéca (chiffre rapporté à l'extrait sec) est de 10 à 11 $\frac{0}{10}$. Il semble donc que l'on puisse admettre pour l'extrait ferme du Codex le titre de 8 $\frac{0}{10}$.

L'essai limite a été établi en prenant comme base le coefficient moyen de 0,00145.

(1) RANÇON. — Contribution à l'étude de la teneur en alcaloïdes des extraits d'ipéca. *Thèse Doct. Un. Pharm.*, Lille, 1912, p. 76.

Essai proposé garantissant une teneur minimum en alcaloïdes d'environ 8 ‰ dans l'extrait d'ipéca.

Prendre 0 gr.,20 d'extrait, dissoudre dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 ‰. Ajouter 10 cm³,5 de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

(10 cm³,5 de réactif précipitant dans ces conditions environ 0 gr.,0152 d'alcaloïdes, l'essai sera positif pour un extrait contenant plus de 7 gr.,60 d'alcaloïdes ‰).

TEINTURE D'IPÉCA.

On opère sur 10 gr. de teinture que l'on reprend par 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ ‰ après évaporation au bain-marie pour chasser l'alcool.

Essais sur une teinture contenant 1 gr.,65 d'alcaloïdes ‰.

10 gr. évaporés + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 10 cm³,5 de réactif : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

10 gr. évaporés + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 11 cm³ de réactif : le filtrat donne un léger précipité par une nouvelle addition de réactif.

10 gr. évaporés + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 11 cm³,5 de réactif dilué : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

10 gr. de cette teinture contenant 0 gr.,0165 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,0165}{11,25} = 0,00146$.

**Essais sur une teinture contenant 1 gr.,56
d'alcaloïdes $\frac{0}{100}$.**

10 gr. évaporés + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 10 cm³,5 de réactif
le filtrat précipite légèrement par une nouvelle addition de
réactif.

10 gr. évaporés + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 11 cm³ de réactif
dilué : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de
réactif.

10 gr. de cette teinture contenant 0 gr.,0156 d'alcaloïdes,
le coefficient est de $\frac{0,0156}{10,75} = 0,00145$.

C'est ce coefficient de 0,00145 qui a été pris comme
base pour établir l'essai.

Le Codex ne fixe pas de titre pour cette préparation.
Les conclusions de la conférence internationale sembleraient
proposer une teneur en alcaloïdes de 0 gr.,20 $\frac{0}{100}$ (Suède)
mais pour accepter ce chiffre il faudrait que la teinture
soit faite avec de la poudre d'ipéca Codex (tamis 45)
contenant 2 $\frac{0}{100}$ d'alcaloïdes et non avec de la poudre
grossière (tamis 15) comme elle est faite actuellement ;
et encore il faudrait admettre que la totalité des alcaloïdes
passe dans la teinture.

Telle qu'elle est préparée actuellement il nous paraît
plus normal d'adopter comme minimum une teneur d'en-
viron 0,15 $\frac{0}{100}$.

**Essai proposé garantissant une teneur minimum en
alcaloïdes d'environ 1 gr.,50 $\frac{0}{100}$ dans la teinture
d'ipéca.**

*Evaporer 10 gr. de teinture et dissoudre le résidu dans
5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 $\frac{0}{100}$. Ajouter 10 cm³ de
réactif et agiter. Après quelques instants de contact,
filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition
de réactif.*

(10 cm³ de réactif précipitant dans ces conditions environ 0,0145 d'alcaloïdes, l'essai sera positif pour une teinture contenant plus de 1 gr.,45 d'alcaloïdes pour mille).

SIROP D'IPÉCA.

Pour faire les essais sur le sirop d'ipéca, nous avons été obligés de diluer le sirop de façon à pouvoir filtrer facilement. Mais nous avons pu remarquer que cette dilution influençait la précipitation des alcaloïdes et que le coefficient trouvé dans ces conditions était beaucoup plus faible que lorsque l'on opérait sur l'extrait d'ipéca.

Nous avons préparé un sirop, avec l'extrait d'ipéca contenant 10 gr.,33 d'alcaloïdes pour cent.

100 gr. de sirop contiennent 1 gr. d'extrait soit 0 gr.,103 d'alcaloïdes.

10 gr. de sirop + 20 cm³ d'eau distillée + 9 cm³ de réactif : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

10 gr. de sirop + 20 cm³ d'eau distillée + 10 cm³ de réactif dilué : le filtrat ne donne plus de louche par une nouvelle addition de réactif.

10 gr. de ce sirop contenant 0 gr.,0103 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,0103}{9,5} = 0,00108$.

En répétant l'essai avec 50 cm³ d'eau distillée au lieu de 20 cm³, il était nécessaire d'ajouter 12 cm³ de réactif pour obtenir un filtrat qui ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif et le coefficient était alors de 0,00085. On voit donc encore dans ce cas l'influence très grande et très nette de la dilution. La présence du sucre semble au contraire, pour cette préparation, ne pas modifier les résultats car si l'on remplace les 10 gr. de sirop par 0 gr.,10 d'extrait d'ipéca que l'on dissout dans 20 cm³

ou 50 cm³ d'eau on trouve les mêmes résultats que ci-dessus.

Essais sur un sirop contenant 0 gr.,0741 d'alcaloïdes %

10 gr. de sirop + 20 cm³ d'eau distillée + 6 cm³ de réactif dilué :
le filtrat donne un louche très net par une nouvelle addition de réactif.

10 gr. de sirop + 20 cm³ d'eau distillée + 7 cm³ de réactif dilué :
le filtrat ne donne plus de louche par une nouvelle addition de réactif.

10 gr. de ce sirop contenant 0 gr.,00741 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,00741}{6,5} = 0,00114$.

Ayant admis le titre de 8 % pour l'extrait d'ipéca, celui du sirop sera de 0 gr.,08 %. Nous avons pris comme base pour établir l'essai le coefficient de 0,00110.

Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 0 gr.,08 % dans le sirop d'ipéca.

Prendre 10 gr. de sirop, ajouter 20 cm³ d'eau distillée et 7 cm³ de réactif dilué. Agiter. Après quelques instants de contact. filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

(7 cm³ de réactif précipitant dans ces conditions environ 0,0077 d'alcaloïdes, l'essai sera positif pour un sirop contenant plus de 0,077 d'alcaloïdes %).

Préparations de Coca.

Avant d'opérer sur l'extrait fluide de Coca quelques essais ont été faits sur une solution de cocaïne.

Essais sur une solution contenant 0 gr.,20 de chlorhydrate de cocaïne $\frac{0}{10}$ (solution chlorhydrique à 1 $\frac{0}{10}$).

10 cm³ de solution + 14 cm³ de réactif dilué : le filtrat précipite.
— + 15 — le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif,

10 cm³ de la solution contiennent 0 gr.,02 de chlorhydrate de cocaïne.

Le chlorhydrate de cocaïne $C^{17}H^{21}NO^4, HCl$, ayant pour poids moléculaire 339,5 et la cocaïne $C^{17}H^{21}NO^4$: 303.

1 gr. de chlorhydrate contient $\frac{303}{339,5} = 0$ gr.,8925 de cocaïne.

0 gr.,02 de chlorhydrate contiennent donc 0 gr.,01785 de cocaïne et le coefficient exprimé en cocaïne est $\frac{0,01785}{14,5} = 0,00123$.

EXTRAIT FLUIDE DE COCA.

Nos essais ont été faits en opérant sur une prise d'essai de 1 gr. additionnée de 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 $\frac{0}{10}$ (Les résultats sont les mêmes avec l'eau distillée, mais dans ce cas la filtration est moins facile).

Essais sur un extrait contenant 0 gr.,54 d'alcaloïdes $\frac{0}{10}$
(dosage par pesée) (1).

1 gr. d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 11 cm³ de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

1 gr. d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 12 cm³ de réactif : le filtrat donne un louche à peine sensible par une nouvelle addition de réactif.

1 gr. d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 13 cm³ de réactif : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

1 gr. de cet extrait contenant 0 gr.,0054 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,0054}{12} = 0,00045$.

Essais sur un extrait contenant 0 gr.,07 d'alcaloïdes $\frac{0}{10}$.

1 gr. d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 1 cm³ de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

1 gr. d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 2 cm³ de réactif dilué : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

1 gr. de cet extrait contenant 0 gr.,0007 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,0007}{1,5} = 0,00046$.

Essais sur un extrait contenant 0 gr.,34 d'alcaloïdes $\frac{0}{10}$.

1 gr. d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 7 cm³,5 de réactif : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

1 gr. d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 8 cm³ de réactif : le filtrat donne un louche à peine sensible par une nouvelle addition de réactif.

1 gr. d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 8 cm³,5 de réactif dilué : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

(1) 12 gr. extrait sont agités 1/2 heure avec 120 cm³ éther et 10 cm³ d'ammoniaque. On recueille 100 cm³ de la solution étherée filtrée que l'on agite avec 50 cm³ puis 25 cm³, puis 10 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 %. On filtre la solution acide et agite deux fois avec 50 cm³ d'éther, après alcalinisation par l'ammoniaque. On distille l'éther, sèche et pèse. On obtient le poids d'alcaloïdes contenus dans 10 gr. d'extrait.

1 gr. de cet extrait contenant 0 gr.,0034 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,0034}{8} = 0,00042$.

Essais sur un extrait contenant 0 gr.,09 d'alcaloïdes "

1 gr. d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 1 cm³,5 de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

1 gr. d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 2 cm³ de réactif dilué : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

1 gr. de cet extrait contenant 0 gr.,0009 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,0009}{1,75} = 0,00051$.

Le coefficient trouvé pour l'extrait de coca est donc faible si on le compare à celui obtenu pour la cocaïne. Cette différence peut être due soit aux matières en présence (chlorophylle, en particulier) qui entravent la précipitation, soit au fait que l'extrait de coca ne contient pas uniquement de la cocaïne, celle-ci ayant pu être altérée au cours de la préparation.

L'extrait de coca précipitant par simple addition d'eau, des essais ont été faits pour voir si, ayant ajouté du réactif le filtrat ne précipitait pas par une nouvelle quantité d'eau distillée :

1 gr. de l'extrait contenant 0 gr.,0054 d'alcaloïdes est additionné de 5 cm³ d'eau chlorhydrique et de 10 cm³ de réactif ; le filtrat ne donne pas même de louche par addition d'eau distillée, mais donne un précipité abondant par une nouvelle quantité de réactif. Si, d'autre part, on ajoute de l'eau distillée ou chlorhydrique à de l'extrait, il est impossible d'obtenir par filtration un liquide clair, alors que si l'on a mis du réactif la solution filtrée est parfaitement limpide.

Le Codex ne fixe pas de titre pour cette préparation. Le titre proposé par certains pays (Suisse) à la Conférence

Internationale est de 5 gr. d'alcaloïdes totaux pour mille. Nous avons pu voir au cours de nos essais combien la teneur en alcaloïdes des extraits de Coca du commerce était variable et nous avons cru bon d'indiquer pour cette préparation deux essais ; l'un garantissant un minimum d'alcaloïdes de 3 gr. pour mille. L'autre garantissant 5 gr. pour mille.

Ces deux essais ont été établis en prenant comme base le coefficient moyen de 0,00045 trouvé précédemment.

Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 3 gr. pour mille dans l'extrait fluide de Coca.

Prendre 1 gr. d'extrait ; ajouter 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 0/0 et 6 cm³ de réactif dilué. Agiter. Après quelques instants de contact filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

(6 cm³ de réactif précipitant dans les conditions où l'on opère environ 0 gr.,0027 d'alcaloïdes, l'essai sera positif pour un extrait contenant plus de 2 gr.,70 pour mille).

Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 5 gr. pour mille dans l'extrait fluide de Coca.

Prendre 1 gr. d'extrait de Coca ; ajouter 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 0/0 et 10 cm³ de réactif dilué. Agiter. Après quelques instants de contact filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

(10 cm³ de réactif précipitant dans les conditions où l'on opère environ 0 gr.,0045 d'alcaloïdes, l'essai sera positif pour un extrait contenant plus de 4 gr.,50 d'alcaloïdes pour mille.

Préparations d'Aconit.

Essais sur une solution d'aconitine.

Avant d'opérer sur l'extrait d'aconit, nous avons fait des essais sur une solution contenant *0 gr.,20 d'azotate d'aconitine pour cent* (Solution chlorhydrique à 1 %).

10 cm³ de solution + 7 cm³,50 de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

10 cm³ de solution + 8 cm³ de réactif dilué : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

10 cm³ de cette solution contiennent 0 gr.,02 d'azotate d'aconitine.

L'azotate d'aconitine $C^{34}H^{47}NO^{11},NO^3H$ ayant pour poids moléculaire 708 et l'aconitine $C^{34}H^{47}NO^{11},645$.

1 gr. d'azotate d'aconitine contient 0 gr.,914 d'aconitine et 0 gr.,02 d'azotate d'acotinine contient 0 gr.,01822 d'aconitine.

Le coefficient de précipitation exprimé en aconitine est de $\frac{0,01822}{7,75} = 0,00235$.

EXTRAIT D'ACONIT.

Les essais sur l'extrait ont été faits en prenant une prise d'essai de 1 gr. que l'on dissout dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 %. Cette solution donne des filtrats colorés en brun foncé qui rendent la formation des précipités assez délicate à voir.

Essais sur un extrait contenant 0 gr.,985 d'alcaloïdes $\frac{0}{10}$.

1 gr. d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 3 cm³,5 de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

1 gr. d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 4 cm³ de réactif : le filtrat donne encore un léger précipité par une nouvelle addition de réactif.

1 gr. d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 4 cm³,5 de réactif : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

1 gr. de cet extrait contenant 0 gr.,00985 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,00985}{4,25} = 0,00231$.

Essais sur un extrait contenant 6 gr.,80 d'alcaloïdes $\frac{0}{10}$

(Etant donné la forte proportion d'alcaloïdes contenue dans cet extrait, les essais ont été faits sur une prise d'essai de 0 gr.,50).

0 gr.,50 d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 14 cm³ de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

0 gr.,50 d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 15 cm³ de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

0 gr.,50 d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 16 cm³ de réactif : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

0 gr.,50 de cet extrait contenant 0 gr.,034 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,034}{15} = 0,00226$.

Le coefficient moyen de 0,00230, un peu inférieur à celui trouvé dans le cas de l'aconitine pure, a été pris comme base pour établir l'essai limite.

Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 1 gr. pour cent dans l'extrait d'aconit (titre fixé par le Codex).

Prendre 1 gr. d'extrait, le dissoudre dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 %. Ajouter 4 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

(4 cm³ de réactif précipitant dans ces conditions environ 0 gr.,0092 d'alcaloïdes l'essai sera positif pour un extrait contenant plus de 0 gr.,92 d'alcaloïdes pour cent).

TEINTURE D'ACONIT.

Les essais ont d'abord été faits sur une *teinture d'aconit* contenant 1 gr.,30 d'alcaloïdes pour mille.

a) **Prise d'essai : 5 gr. de teinture évaporés au bain-marie pour chasser l'alcool.**

5 gr. évaporés + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 3 cm³ de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

5 gr. évaporés + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 3 cm³,5 de réactif : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

5 gr. de cette teinture contenant 0 gr.,0065 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,0065}{3,25} = 0,00200$.

b) **Prise d'essai : 10 gr. de teinture.**

10 gr. évaporés + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 6 cm³ de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

10 gr. évaporés + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 6 cm³,5 de réactif : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

10 gr. de teinture contenant 0 gr.,0130 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,0130}{6,25} = 0,00208$.

La teinture du Codex ne devant contenir que 0 gr.,50 d'alcaloïdes pour mille, l'essai définitif ne pouvait être établi qu'en prenant une prise d'essai de 20 gr.

Essais sur une teinture contenant 0 gr.,50 d'alcaloïdes $\frac{0}{100}$.

20 gr. évaporés + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 4 cm³,5 de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

20 gr. évaporés + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 5 cm³ de réactif : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

20 gr. de cette teinture contenant 0 gr.,010 d'alcaloïdes,
le coefficient est de $\frac{0,010}{4,75} = 0,00210$.

**Essais sur une teinture contenant 0 gr.,47
d'alcaloïdes $\frac{0}{100}$.**

- 20 gr. évaporés + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 4 cm³ de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.
20 gr. évaporés + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 4 cm³,5 de réactif : le filtrat donne un louche à peine sensible par une nouvelle addition de réactif.
20 gr. évaporés + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 5 cm³ de réactif : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

20 gr. de cette teinture contenant 0 gr.,0094 d'alcaloïdes,
le coefficient est de $\frac{0,0094}{4,5} = 0,00208$.

Le coefficient de précipitation trouvé dans le cas de la teinture est donc un peu inférieur à celui obtenu en opérant dans le cas de l'extrait.

L'essai limite a été établi en prenant comme base le coefficient moyen de 0.00210.

Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 0 gr.,50 $\frac{0}{100}$ dans la teinture d'aconit (Titre fixé par le Codex).

Evaporer 20 gr. de teinture et dissoudre le résidu dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 $\frac{0}{10}$. Ajouter 4 cm³,5 de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

(4 cm³,5 de réactif précipitant dans ces conditions environ 0 gr.,00945 d'alcaloïdes, l'essai sera positif pour une teinture contenant plus de 0 gr.,4725 d'alcaloïdes pour mille).

Préparations d'Opium.

Des essais ont d'abord été faits sur une solution de chlorhydrate de morphine (solution chlorhydrique à 1 %).

Solution contenant 0 gr.,50 de chlorhydrate de morphine % :

10 cm³ de solution + 9 cm³ de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

10 cm³ de solution + 10 cm³ de réactif : le filtrat donne un louche à peine visible par une nouvelle addition de réactif.

10 cm³ de solution + 10 cm³,5 de réactif : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

10 cm³ de solution contiennent 0 gr.,05 de chlorhydrate de morphine. Le poids moléculaire du chlorhydrate de morphine $C^{17}H^{19}NO^3$, HCl, 3 H²O étant 375,5 et celui de la morphine $C^{17}H^{19}NO^3 = 285$:

1 gr. de chlorhydrate de morphine contient $\frac{285}{375,5} =$
0 gr.,759 de morphine et 0 gr.,05 de chlorhydrate de morphine contiennent 0 gr.,03795.

Le coefficient de précipitation exprimé en morphine est donc de $\frac{0,0379}{10} = 0,00379$.

Le précipité d'iodomercurate de morphine qui se produit est d'abord amorphe et formé de flocons d'aspect gélatineux, bleuâtres, puis devenant bruns et jaunes par la suite. Dans les solutions diluées et notamment dans les filtrats qui ne donnent que des traces de précipité par une nouvelle addition de réactif, nous avons obtenu, après cette seconde addition de réactif, des cristaux d'iodomercurate de morphine. Ces cristaux apparaissaient après quelques heures de repos et leur

formation était complète après 12 heures environ. Ils se présentaient sous l'aspect de fines aiguilles flexibles, réunies en pinceaux et de couleur jaune soufre. Leur longueur variait de deux à dix millimètres environ.

N. B. — Les iodomercurates d'alcaloïdes ont été longtemps réputés incristallisables. En 1922, M. FRANÇOIS (1) a indiqué un procédé de préparation de ces corps à l'état cristallisé. L'iodomercurate de morphine avait ainsi été déjà préparé cristallisé, mais le procédé indiqué est assez compliqué et surtout très long.

EXTRAIT D'OPIUM.

Le Codex fixant pour cet extrait une teneur de 20 $\frac{0}{0}$ en morphine et non en alcaloïdes totaux, nous avons été obligés de modifier l'essai de façon à obtenir une solution qui ne contienne que la morphine. Pour cela, l'extrait est délayé dans de l'eau de chaux qui ne dissout que la morphine. Après filtration, la solution est rendue légèrement acide par addition de quelques gouttes d'une solution d'acide chlorhydrique à 4 $\frac{0}{0}$. On reconnaît facilement que la solution est devenue acide, grâce au changement de teinte qui se produit (la solution passe du brun foncé au brun clair). Les essais sont faits sur cette solution acide selon le procédé habituel.

Essais sur un extrait contenant 18 gr. 40 de morphine pour cent.

0 gr.,50 de cet extrait sont dissous dans 50 cm³ d'eau de chaux (Codex) en évitant d'agiter trop brusquement pour éviter la formation de mousse. Après filtration :

10 cm³ de solution acidifiée par HCl + 7 cm³ de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

(1) M. FRANÇOIS et L. BLANC. — Sur une méthode de préparation des iodomercurates d'alcaloïdes à l'état cristallisé. *Bull. Soc. Chim. de France* (4^e série), **31**, 1922, p. 839, 840 et p. 1208-1216. Iodomercurate de morphine crist., *id.*, p. 1312.

10 cm³ de solution acidifiée par HCl + 7 cm³,5 de réactif : le filtrat donne un louche à peine sensible par une nouvelle addition de réactif.

10 cm³ de solution acidifiée par HCl + 8 cm³ de réactif : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

10 cm³ de la solution contenant 0 gr.,0184 de morphine, le coefficient est de $\frac{0,0184}{7,5} = 0,00245$.

**Essais sur un extrait contenant 18 gr.,90
de morphine pour cent.**

0 gr.,50 de cet extrait sont dissous dans 50 cm³ d'eau de chaux. Après filtration :

10 cm³ de solution acidifiée par HCl + 8 cm³ de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

10 cm³ de solution acidifiée par HCl + 8 cm³,5 de réactif : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

10 cm³ de la solution contenant 0 gr.,0189 de morphine, le coefficient est de $\frac{0,0189}{8,25} = 0,00229$.

**Essais sur un extrait contenant 19 gr.,25
de morphine pour cent.**

0 gr.,50 de cet extrait sont dissous dans 50 cm³ d'eau de chaux. Après filtration :

10 cm³ de solution acidifiée par HCl + 7 cm³,5 de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

10 cm³ de solution acidifiée par HCl + 8 cm³ de réactif : le filtrat donne un louche à peine visible par une nouvelle addition de réactif.

10 cm³ de solution acidifiée par HCl + 8 cm³,5 de réactif : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

10 cm³ de la solution contenant 0 gr.,01925 de morphine, le coefficient est de $\frac{0,01925}{8} = 0,00240$.

D'après ces résultats, on voit qu'un essai garantissant un minimum de morphine dans cet extrait peut être établi en prenant comme coefficient moyen de précipitation le chiffre de 0,00240. Ce coefficient est beaucoup plus faible que celui obtenu en opérant sur une solution pure de chlorhydrate de morphine et il est probable que cette différence est due, pour une grande part, au passage dans la solution d'eau de chaux d'une petite quantité d'autres alcaloïdes (narcotine, etc.). Toutefois la quantité d'alcaloïdes passant ainsi avec la morphine doit être toujours à peu près constante, puisque, lors de la filtration de la solution d'extrait dans l'eau de chaux, il en reste toujours un grand excès sur le filtre.

La sensibilité du réactif, qui n'est pour la morphine que de 1/2.500, rend l'essai peu précis pour le dosage approximatif.

Essai proposé garantissant une teneur minimum en morphine d'environ 20 ‰ dans l'extrait d'opium (Titre fixé par le Codex).

Dissoudre 0 gr., 20 d'opium dans 20 cm³ d'eau de chaux et filtrer. Prélever 10 cm³ de la solution filtrée, acidifier par HCl à 4 ‰ et ajouter 7 cm³, 5 de réactif dilué. Le filtrat que l'on obtiendra alors doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

(7 cm³, 5 de réactif précipitant dans ces conditions environ 0,018 de morphine, l'essai sera positif pour un extrait contenant plus de 18 ‰ de morphine.)

TEINTURE D'OPIUM.

Les essais ont été faits sur la teinture d'opium en opérant dans les mêmes conditions que pour l'extrait d'opium.

La teinture d'opium contenant 5 gr. d'extrait ‰, les

prises d'essai doivent être de 4 gr. pour correspondre à 0 gr.,20 d'extrait. On évapore donc 4 gr. de teinture au bain-marie et dissout le résidu dans 20 cm³ d'eau de chaux. Après filtration, on prélève 10 cm³ de la solution auxquels on ajoute, après acidification par l'acide chlorhydrique à 4 ‰, le réactif dilué. L'essai se continue selon la méthode habituelle.

**Essais sur une teinture contenant 0 gr.,92
de morphine ‰.**

4 gr. de teinture évaporés sont dissous dans 20 cm³ d'eau de chaux.

Après filtration, 10 cm³ de la solution acidifiée, additionnés de 7 cm³ de réactif dilué, donnent un filtrat qui précipite par une nouvelle addition de réactif.

Si l'on ajoute 8 cm³ au lieu de 7 cm³, on obtient un filtrat qui ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

Les 10 cm³ de solution auxquels on ajoute le réactif correspondent à 2 gr. de teinture et contiennent 0 gr.,0184 de morphine.

Le coefficient de précipitation est de $\frac{0,6184}{7,5} = 0,00245$.

**Essais sur une teinture contenant 1 gr.,10
de morphine ‰.**

4 gr. de teinture évaporés sont dissous dans 20 cm³ d'eau de chaux.

Après filtration, 10 cm³ de la solution acidifiée, additionnés de 9 cm³ de réactif dilué, donnent un filtrat qui précipite par une nouvelle addition de réactif.

Si l'on ajoute 10 cm³ de réactif au lieu de 9 cm³, on obtient un filtrat qui ne précipite plus.

Les 10 cm³ de solution auxquels on ajoute le réactif correspondent à 2 gr. de teinture et contiennent 0 gr.,022 de morphine.

Le coefficient est de $\frac{0,022}{9,5} = 0,00231$.

Les résultats ainsi obtenus sont donc les mêmes que pour l'extrait d'opium et nous avons établi l'essai limite en prenant également comme base le coefficient moyen de 0,00240.

Essai proposé garantissant une teneur minimum en morphine d'environ 1 ‰ dans la teinture d'opium
(Titre fixé par le Codex).

Evaporer au bain-marie 4 gr. de teinture, dissoudre le résidu dans 20 cm³ d'eau de chaux, et filtrer. Prélever 10 cm³ de la solution filtrée, acidifier par HCl à 4 ‰ et ajouter 7 cm³,5 de réactif dilué. Le filtrat que l'on obtiendra alors doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

(7 cm³,5 de réactif précipitant dans ces conditions environ 0,018 de morphine, l'essai sera positif pour une teinture contenant plus de 0 gr.,90 de morphine ‰).

Préparations contenant l'hyoscyamine et l'atropine.

Les essais ont d'abord été faits sur une solution contenant 0 gr., 10 $\frac{0}{0}$ d'*atropine* (Solution chlorhydrique à 1 $\frac{0}{0}$).

10 cm³ de solution + 7 cm³,5 de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

10 cm³ de solution + 8 cm³ de réactif dilué : le filtrat ne donne qu'un louche imperceptible par une nouvelle addition de réactif.

10 cm³ de solution + 8 cm³,5 de réactif : le filtrat ne précipite plus immédiatement par une nouvelle addition de réactif.

10 cm³ de la solution contenant 0 gr., 01 d'atropine, le coefficient est de $\frac{0,01}{8} = 0,00125$.

En opérant de même avec une solution contenant 0 gr., 10 $\frac{0}{0}$ d'hyoscyamine, les résultats ont été trouvés identiques ; soit un coefficient de précipitation de 0,00125.

Les louches ou légers précipités qui se forment donnent aux solutions vues par transparence une fluorescence bleue violette avec l'hyoscyamine et jaune verte avec l'atropine.

La solution dans l'eau chlorhydrique favorise comme toujours la filtration, mais un milieu trop acide fausserait les résultats ; car les précipités qui se forment avec ces deux alcaloïdes sont solubles dans l'acide chlorhydrique.

Des essais faits également sur une solution renfermant parties égales d'hyoscyamine et d'atropine (0,05 $\frac{0}{0}$ de chaque) ont donné les mêmes résultats.

EXTRAIT DE BELLADONE.

De nombreuses expériences ont été faites sur cet extrait pour trouver quelles étaient les conditions les plus favorables à la réussite des essais. L'extrait de Belladone, comme celui d'aconit et de jusquiame donnent en effet une solution fortement colorée dans laquelle la formation d'un léger précipité ou d'un louche n'est pas toujours facile à voir. La difficulté se trouve encore augmentée du fait que des filtrats ne précipitant pas immédiatement donnent, après un certain temps qui peut être variable, des louches très nets dûs soit à la mise en liberté de l'iode de l'excès de réactif, soit à la précipitation lente des dernières traces d'alcaloïdes. Il est bien entendu qu'il n'est pas tenu compte dans nos essais de ces louches se formant à la longue. Nous nous basons toujours sur la formation d'un léger précipité ou d'un louche apparaissant dès l'addition d'une nouvelle quantité de réactif dans le filtrat. Ce précipité sera plus facilement visible en opérant comme nous l'avons dit dans l'exposé général de la méthode.

Essais sur un extrait de belladone dosé par la méthode du Codex et contenant 1 gr.,95 d'alcaloïdes $\frac{0}{10}$.

Prise d'essai : 0 gr.,50 en solution dans 10 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 $\frac{0}{10}$.

0 gr.,50 d'extrait + 10 cm³ d'eau chlorhydrique + 6 cm³,5 de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition.

0 gr.,50 d'extrait + 10 cm³ d'eau chlorhydrique + 7 cm³ de réactif : le filtrat ne donne qu'un léger louche par une nouvelle addition.

0 gr.,50 d'extrait + 10 cm³ d'eau chlorhydrique + 7 cm³,5 de réactif : le filtrat ne précipite plus immédiatement par une nouvelle addition de réactif.

0 gr.,50 d'extrait contenant 0,00975 d'alcaloïdes, le coefficient de précipitation est de $\frac{0,00975}{7} = 0,00139$.

Des essais faits en employant 5 cm³ d'eau chlorhydrique au lieu de 10 cm³ pour dissoudre l'extrait ont donné les mêmes résultats. Pensant pouvoir obtenir une précipitation plus complète des alcaloïdes contenus dans cette préparation et éviter des louches qui se forment à la longue, des essais ont été faits en prolongeant le contact de la solution d'extrait et du réactif ; les résultats ainsi obtenus ont été les mêmes.

En faisant chauffer la solution d'extrait avec le réactif, les essais n'ont donné aucun résultat ; car, dans ces conditions, on obtient une solution trouble impossible à clarifier par filtration. Les précipités d'iodomercurate d'alcaloïdes (sauf celui de strychnine) sont en effet solubles à chaud et leur précipitation se fait à nouveau par refroidissement sous une forme très fine qui traverse les filtres.

Essais sur un extrait contenant 2 gr.,77 d'alcaloïdes $\frac{0}{10}$.

0 gr.,50 d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 8 cm³ de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

0 gr.,50 d'extrait + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 9 cm³ de réactif : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

0 gr.,50 de cet extrait contenant 0 gr.,01387, le coefficient est de $\frac{0,01387}{8,5} = 0,00163$.

Essais sur un extrait contenant 3 gr.,14 d'alcaloïdes $\frac{0}{10}$.

0 gr.,50 d'extrait + 5 cm³ eau chlorhydrique + 8 cm³ de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

0 gr.,50 d'extrait + 5 cm³ eau chlorhydrique + 9 cm³ de réactif : le filtrat ne donne qu'un louche imperceptible par une nouvelle addition de réactif.

0 gr.,50 d'extrait + 5 cm³ eau chlorhydrique + 9 cm³,5 de réactif : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

0 gr.,50 de cet extrait contenant 0 gr.,0157 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,0157}{9} = 0,00174$.

Contrairement à ce qui se passe pour les autres préparations, on voit que pour l'extrait de belladone le coefficient de précipitation varie dans d'assez fortes proportions selon la teneur en alcaloïdes, de l'extrait envisagé : plus l'extrait contient d'alcaloïdes plus le coefficient trouvé est élevé. Si, donc, l'on peut établir un essai garantissant un minimum d'alcaloïdes, la détermination, même approximative, de la teneur en alcaloïdes d'un extrait de belladone devient à peu près impossible.

A noter en outre que l'on trouve, ainsi que pour la teinture de belladone, un coefficient de précipitation supérieur à celui obtenu en opérant sur une solution pure d'atropine ou d'hyoscyamine : la précipitation des dernières traces d'alcaloïdes se trouve probablement entravée de sorte qu'il faut, pour obtenir un filtrat qui ne précipite plus, ajouter une quantité de réactif inférieure à celle qui serait nécessaire dans le cas d'une solution pure.

Cherchant à trouver la cause de ces différences dans la valeur du coefficient, nous avons fait une extraction d'alcaloïdes de deux extraits de belladone de façon à comparer les résultats. Les alcaloïdes ont été extraits par le mélange éther-chloroforme du Codex après déplacement par le carbonate de soude. Après purification, ils ont été desséchés, jusqu'à poids constant, dans le vide sulfurique de manière à éviter toute altération par la chaleur.

De l'extrait contenant 3 gr.,14 % d'alcaloïdes nous avons ainsi extrait 0 gr.,247 d'alcaloïdes qui ont été dissous dans 25 cm³ d'alcool à 95°.

1 cm³ de solution évaporée + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 7 cm³ de réactif : le filtrat précipite par une nouvelle addition.

1 cm³ de solution évaporée + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 8 cm³ de réactif : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition.

1 cm³ de solution contenant 0 gr.,00988 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,00988}{7,5} = 0,00131$.

De l'extrait contenant 2 gr.,77 d'alcaloïdes ‰ nous avons extrait 0 gr.,195 d'alcaloïdes qui ont été dissous dans 25 cm³ d'alcool à 95°.

1 cm³ de solution évaporée + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 5 cm³,5 de réactif : le filtrat précipite par une nouvelle addition.

1 cm³ de solution évaporée + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 6 cm³ de réactif : le filtrat donne un louche imperceptible par une nouvelle addition.

1 cm³ de solution évaporée + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 6 cm³,5 de réactif : le filtrat ne précipite plus par une nouvelle addition de réactif.

1 cm³ de solution contenant 0 gr.,0078 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,0078}{6} = 0,00130$.

On voit que, dans ces deux cas, les coefficients obtenus correspondent à ceux trouvés pour l'atropine et l'hyoscyamine.

La différence observée lorsque l'on opère sur l'extrait de belladone, et surtout sur la teinture ne peut donc être due qu'aux matières présentes, et en particulier à la chlorophylle qui entrave la précipitation.

Le Codex ne fixe pas de titre pour cette préparation. Les conclusions de la Conférence internationale sembleraient vouloir faire adopter la dose de 2 ‰ ; mais, la plupart des extraits du commerce titrant en moyenne 3 ‰, nous avons établi l'essai limite en adoptant la dose minimum de 2 gr.,50 d'alcaloïdes ‰ et en prenant comme base le coefficient moyen de 0,00150.

Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 2 gr.,50 ‰ dans l'extrait de belladone.

Dissoudre 0 gr.,50 d'extrait dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 ‰. Ajouter 7 cm³,5 de réactif dilué et agiter.

Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

(7 cm³,5 de réactif précipitant dans ces conditions environ 0 gr.,01125 d'alcaloïdes, l'essai sera positif pour un extrait contenant plus de 2 gr.,25 d'alcaloïdes ‰.

TEINTURE DE BELLADONE.

Les essais ont été faits sur une prise d'essai de 20 gr. de teinture évaporée au bain-marie et reprise par 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 ‰.

Essais sur une teinture contenant 0 gr., 80 d'alcaloïdes ‰.

20 gr. évaporés + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 6 cm³,5 de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

20 gr. évaporés + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 7 cm³ de réactif : le filtrat ne donne qu'un louche imperceptible par une nouvelle addition de réactif.

20 gr. évaporés + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 7 cm³,5 de réactif : le filtrat ne précipite plus immédiatement par une nouvelle addition de réactif.

20 gr. de cette teinture contenant 0 gr.,016 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,016}{7} = 0,00228$.

Essais sur une teinture contenant 0 gr.,72 d'alcaloïdes ‰.

20 gr. évaporés + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 6 cm³ de réactif dilué : le filtrat précipite par une nouvelle addition de réactif.

20 gr. évaporés + 5 cm³ d'eau chlorhydrique + 6 cm³ de réactif : le filtrat ne précipite plus immédiatement par une nouvelle addition de réactif.

20 gr. de teinture contenant 0 gr.,0144 d'alcaloïdes, le coefficient est de $\frac{0,0144}{6,25} = 0,00230$.

Comme nous l'avons déjà fait remarquer pour l'extrait de belladone, on voit que, dans ce cas, le coefficient est beaucoup plus élevé que lorsque l'on opère sur une solution pure d'atropine ou d'hyoscyamine ; mais les résultats sont cependant concordants pour des teintures différentes. Un essai limite peut donc être établi en prenant comme base le coefficient moyen de 0,00230. Nous avons admis comme teneur minimum en alcaloïdes le chiffre de 0 gr.,50 pour mille (Titre minimum d'une teinture de qualité normale).

Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 0 gr.,50 pour mille dans la teinture de belladone.

Evaporer 20 gr. de teinture et dissoudre le résidu dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 0/0. Ajouter 4 cm³ de réactif dilué. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

(4 cm³ de réactif précipitant dans ces conditions environ 0 gr.,0092 d'alcaloïdes, l'essai sera positif pour une teinture contenant plus de 0 gr.,46 d'alcaloïdes pour mille).

SIROP DE BELLADONE.

Le sirop de belladone (de même que celui d'aconit), ne se prête pas à l'établissement d'un essai de dosage limite ; la quantité d'alcaloïdes qu'il contient étant trop faible.

Ayant ajouté du réactif dans du sirop de belladone, nous avons cependant été surpris de voir qu'il ne se formait aucun louche sensible après agitation. Si, de plus, sur du sirop contenu dans un tube, on ajoute quelques gouttes d'une solution contenant 0,10 0/0 d'atropine et quelques

gouttes de réactif, on obtient un léger précipité qui disparaît dès que l'on agite de façon à mélanger avec le sirop. Pour obtenir un louche qui persiste dans le sirop, il y a lieu d'ajouter une quantité notable de solution d'atropine. Il n'est donc pas douteux que le sirop exerce, dans ce cas, une action dissolvante sur le précipité d'iodomercurate d'alcaloïde. Cette action dissolvante n'est du reste pas égale pour tous les précipités et si, dans l'essai précédent, on remplace la solution d'atropine par une solution de strychnine, on voit qu'une très petite quantité est suffisante pour obtenir un louche persistant dans le sirop.

EXTRAIT DE JUSQUIAME.

Des essais faits sur cet extrait ne nous ont pas permis d'établir un essai limite. Les coefficients varient dans de trop fortes proportions selon les extraits envisagés : la solution de l'extrait dans l'eau chlorhydrique est colorée en brun noir si foncé qu'il est à peu près impossible de voir, après filtration, s'il se forme un léger précipité ou non.

EXTRAIT D'HYDRASTIS.

Le Codex fixant pour cet extrait un titre de 2 0/0 en hydrastine et non en alcaloïdes totaux, l'essai ne pouvait être établi avantageusement pour cette préparation; car il serait nécessaire de le faire précéder, comme pour le procédé de dosage du Codex, d'une extraction de l'hydrastine par l'éther de pétrole.

EXTRAIT DE CIGUE ET DE COLCHIQUE.

L'essai limite ne nous a pas paru intéressant à établir pour ces préparations dont un titre même moyen ne peut

être fixé. La colchicine précipite du reste dans des conditions spéciales avec l'iodomercurate de potassium (1).

PRÉPARATIONS CONTENANT DE LA CAFÉINE.

Tout essai de dosage limite des préparations contenant de la caféine est impossible ; celle-ci ne se combinant avec l'iodomercurate de potassium qu'en solution très concentrée et dans des conditions particulières difficiles à réaliser (2).

Dans les conditions habituelles de l'essai il ne se forme pas de précipité. Aucun précipité, par exemple, avec l'extrait de Kola.

(1) TANRET. — *Loc. cit.*, p. 440.

(2) TANRET. — *Loc. cit.*, p. 438, 439.

CONCLUSIONS.

Les essais faits sur les préparations alcaloïdiques du Codex nous ont montré que le réactif à l'iodomercurate de potassium, employé *dans des conditions déterminées*, pouvait rendre les plus grands services pour l'appréciation de la valeur de ces produits. Il reste cependant peu recommandable pour les dosages généraux d'alcaloïdes ; son action étant trop influencée par diverses causes dont les principales sont les variations de concentration des solutions et la complexité du milieu dans lequel se fait la précipitation.

Il permet, ainsi que nous l'avons montré, de s'assurer immédiatement, par un essai simple et rapide garantissant un minimum d'alcaloïdes, de la bonne ou mauvaise qualité d'un produit.

La sensibilité du réactif étant très grande pour les alcaloïdes donnant un précipité insoluble en milieu aqueux, on peut, en opérant comme nous l'avons indiqué, déterminer approximativement le titre des préparations renfermant ces alcaloïdes.

Les résultats ainsi obtenus ont toujours été satisfaisants pour les préparations suivantes : extrait et teinture de noix vomique, gouttes amères de Baumé, extraits et teinture de quinquina, extrait et teinture d'ipéca, extrait et teinture d'aconit, extrait fluide de Coca. Dans les autres cas, la précision pourra être diminuée, soit à cause de la difficulté d'apprécier le moment

où la solution filtrée ne précipite plus, soit par suite du manque de sensibilité du réactif ou d'anomalies dans la précipitation (Extrait de belladone, par exemple).

Les essais de dosage limite proposés garantissant un minimum d'alcaloïdes ont tous été établis et contrôlés sur des préparations de provenances diverses et ont toujours donné de bons résultats.

Nous résumons ci-après les essais limites garantissant, pour chaque préparation, une teneur minimum en alcaloïdes.

Essai proposé garantissant une teneur minimum en alcaloïdes d'environ 16 gr. 0/0 dans l'extrait de noix vomique.

Dissoudre 0 gr.,10 d'extrait dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ 0/0. Ajouter 9 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 2 gr.,50 0/00 dans la teinture de noix vomique.

Evaporer au bain-marie 5 gr. de teinture et dissoudre le résidu dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ 0/0. Ajouter 7 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 4 gr. 0/00 dans les gouttes amères de Baumé.

Evaporer au bain-marie 5 gr. de gouttes amères et dissoudre le résidu dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 2 cm³ 0/0. Ajouter 12 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 3 gr.,50 0/0 dans l'extrait fluide de quinquina.

Prendre 1 gr. d'extrait et le délayer dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ 0/0. Ajouter 3 cm³ de réactif non dilué et agiter.

Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 6 gr. 0/0 dans l'extrait mou de quinquina rouge.

Prendre 1 gr. d'extrait et le dissoudre dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 0/0. Ajouter 5 cm³ de réactif non dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 12 gr. 0/0 dans l'extrait sec de quinquina jaune.

Prendre 0 gr.,50 d'extrait et le dissoudre dans 10 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 0/0. Ajouter 5 cm³ de réactif non dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 0 gr.,50 0/0 dans la teinture de quinquina.

Evaporer au bain-marie, 3 gr. de teinture et dissoudre le résidu dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 0/0. Ajouter 13 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 0 gr.,20 0/0 dans le sirop de quinquina.

Prendre 5 gr. de sirop et mélanger avec 15 cm³ d'eau distillée. Ajouter 8 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 8 gr. 0/0 dans l'extrait d'ipéca.

Prendre 0 gr.,20 d'extrait et le dissoudre dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ 0/0. Ajouter 10 cm³,5 de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

*Essai proposé garantissant un minimum d'alealoïdes d'environ
1 gr., 50 $\frac{0}{100}$ dans la teinture d'ipéca.*

Evaporer au bain-marie 10 gr. de teinture d'ipéca et dissoudre le résidu dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ $\frac{0}{10}$. Ajouter 10 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

*Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ
0 gr., 80 $\frac{0}{100}$ dans le sirop d'ipéca.*

Prendre 10 gr. de sirop d'ipéca et mélanger avec 20 cm³ d'eau distillée. Ajouter 7 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

*Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ
3 gr. $\frac{0}{100}$ dans l'extrait fluide de coca.*

Prendre 1 gr. d'extrait et le mélanger avec 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ $\frac{0}{10}$. Ajouter 6 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

*Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ
5 gr. $\frac{0}{100}$ dans l'extrait fluide de coca.*

Prendre 1 gr. d'extrait et le mélanger avec 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ $\frac{0}{10}$. Ajouter 10 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

*Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ
1 gr. $\frac{0}{10}$ dans l'extrait d'aconit.*

Prendre 1 gr. d'extrait d'aconit et le dissoudre dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ $\frac{0}{10}$. Ajouter 4 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

*Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ
0 gr., 50 $\frac{0}{100}$ dans la teinture d'aconit.*

Evaporer au bain-marie 20 gr. de teinture d'aconit et dissoudre le résidu dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ $\frac{0}{10}$. Ajouter

4 cm³,5 de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 2 gr.,50 0/0 dans l'extrait de belladone.

Dissoudre 0 gr.,50 d'extrait dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ 0/0. Ajouter 7 cm³,5 de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

Essai proposé garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 0 gr.,50 0/00 dans la teinture de belladone.

Evaporer au bain-marie 20 gr. de teinture et dissoudre le résidu dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ 0/0. Ajouter 4 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

Essai proposé garantissant une teneur minimum en morphine d'environ 20 gr. 0/0 dans l'extrait d'opium.

Dissoudre 0 gr.,20 d'extrait d'opium dans 20 cm³ d'eau de chaux et filtrer. Prélever 10 cm³ de la solution filtrée, acidifier par quelques gouttes de solution d'acide chlorhydrique à 4 0/0 et ajouter 7 cm³,5 de réactif dilué. Agiter et filtrer. Le filtrat que l'on obtiendra alors doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

Essai proposé garantissant une teneur minimum en morphine d'environ 1 gr. 0/0 dans la teinture d'opium.

Evaporer au bain-marie 4 gr. de teinture d'opium, dissoudre le résidu dans 20 cm³ d'eau de chaux et filtrer. Prélever 10 cm³ de la solution filtrée, acidifier par quelques gouttes d'une solution d'acide chlorhydrique à 4 0/0 et ajouter 7 cm³,5 de réactif dilué. Agiter et filtrer. Le filtrat que l'on obtiendra alors doit précipiter par une nouvelle addition de réactif.

Le but que nous nous proposons : rendre la teneur en alcaloïdes des préparations du Codex contrôlable par un essai simple et facilement réalisable par tous, nous semble donc avoir été atteint ; il le sera complètement si, comme nous l'espérons, notre travail peut être utile aux pharmaciens soucieux de la bonne qualité des produits qu'ils emploient.

Vu, bon à imprimer :

Le Président de la Thèse,

A. GORIS.

Vu :

Le Doyen de la Faculté,

M. RADAIS.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE.

- BAREL, Georgette. — De la préparation par percolation de quelques extraits et teintures de la Pharmacopée française. *Thèse Doct. Pharm.*, Paris, 1925, p. 51-52.
- DRAGENDORFF. — Manuel de Toxicologie, 2^e édit. française publiée par le D^r L. GAUTIER, Paris, F. Savy, 1886, in 18°.
- DULIÈRE (W.). — Dosage rapide de l'extrait fluide de Quinquina. *Annales de Pharmacie* de RANWEZ. Louvain, **13**, 1907, p. 51-52.
- FRANÇOIS, M. et L. BLANC. — Sur une méthode de préparation des iodomercurates d'alcaloïdes à l'état cristallisé. *Bulletin de la Société Chimique de France* (4^e série), **31**, 1922, p. 839-840, 1208-1216. Iodomercurate de morphine cristallisé. Id., p. 1312-1313.
- GROVES. — On some compounds of iodide and bromide of Mercury with the alkaloids. *Journal of the Chemical Society*, **11**, 1858, p. 97.
- LACHAISE, L. — Sur les méthodes de dosage des alcaloïdes dans les préparations de Strychnées. *Thèse Doct. Un. Pharm.*, Paris, 1927.
- LEFEBVRE, J. — Etude historique et critique des principaux réactifs généraux et de quelques réactions particulières d'alcaloïdes. *Thèse Doct. Un. Pharm.*, Paris, 1912.
- MAYER, F. — Assay of alkaloids pure and in préparations. *American Journal of Pharmacy*, **35**, 1863, p. 20-29.
- OGIER. — Traité de Chimie Toxicologique, Paris, Doin, 1899, in 8°.

- RANÇON. — Contribution à l'étude de la teneur en alcaloïdes des extraits d'ipéca. *Thèse Doct. Un. Pharm.*, Lille, 1912.
- ROBERT, J. — Incompatibilités des préparations de quinquina. *Thèse Doct. Un. Pharm.*, Montpellier, 1903.
- TANRET, M. — Etude sur les réactifs à base d'iodomercurate de potassium et d'iodure ioduré de potassium. *Journal de Pharmacie et de Chimie* (5^e série), **28**, 1893, p. 433-442, 490-499.
- VALSER, A. — Etude sur la recherche, les caractères distinctifs et le dosage des alcaloïdes organiques naturels. *Thèse Pharm.*, Paris, 1862.
- WINCKLER, F.-L. — Ueber zwei eigenthümliche Verbindungen des Doppelchlorquecksilbers und Doppeljodquecksilbers mit salzsauren Chinin. *Repertorium für die Pharmacie von Dr BUCHNER*, **35**, 1830, p. 57.
-

TABLE DES MATIÈRES.

	Pages
INTRODUCTION.....	5
L'iodomercurate de potassium réactif des alcaloïdes.....	9
Méthode de dosage limite.....	16
Application de la méthode aux préparations alcaloïdiques du Codex	21
Extrait de noix vomique.....	25
Teinture de noix vomique.....	28
Gouttes amères de Baumé.....	32
Extrait fluide de quinquina.....	36
Extrait mou de quinquina rouge	38
Extrait sec de quinquina jaune.....	40
Teinture de quinquina.....	41
Sirop de quinquina.....	43
Extrait d'ipéca.....	45
Teinture d'ipéca.....	47
Sirop d'ipéca.....	49
Extrait fluide de coca	51
Extrait d'aconit	55
Teinture d'aconit	57
Extrait d'opium.....	60
Teinture d'opium	62
Extrait de belladone.....	66
Teinture de belladone	70
CONCLUSION	76
BIBLIOGRAPHIE.....	81

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE L. DECLUME, LONS-LE-SAUNIER.
